



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114127061 A

(43) 申请公布日 2022.03.01

(21) 申请号 202080051794.8

(22) 申请日 2020.07.15

(30) 优先权数据

62/874,855 2019.07.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/042028 2020.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/011586 EN 2021.01.21

(71) 申请人 迈奥卡迪亚公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 钟民 0·蒙尼尔 J-P·杰林

R·迪沃克斯 J·艾丽

P·奥克辛本

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

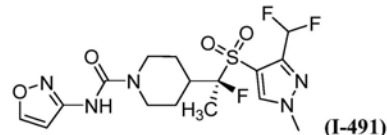
权利要求书9页 说明书108页 附图19页

(54) 发明名称

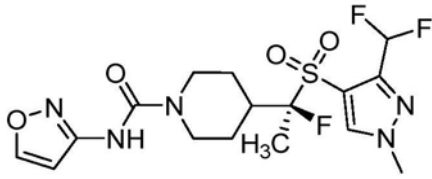
(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺的多晶型物形式

(57) 摘要

本发明提供了(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺(I-491)的新型多晶型物,其可用于治疗心脏疾病,包括收缩功能障碍、扩张性心肌病(DCM)、射血分数保留的心脏衰竭(HFrEF)以及与左及/或右心室收缩功能障碍或收缩储备相关的病状。描述了多晶型物的合成及表征,以及用于治疗收缩功能障碍、DCM、HFrEF及其他形式的心脏病的方法。



1. 一种包含式(I-491)的多晶型物的组合物:



其中该多晶型物是形式A。

2. 根据权利要求1的组合物,其中该多晶型物具有至少99.9%的对掌性纯度。

3. 根据权利要求1至2中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于以下至少一种:

a. 通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自6.62、10.98、13.26、14.48、15.02、15.48、15.78、16.08、16.32、17.72、19.26、19.86、19.94、20.44、21.68、21.90、22.04、22.60、23.78、26.16、26.36、26.58、27.24、及28.04度的两个或更多个峰;或

b. DSC热分析图,该热分析图显示在约181-200°C下有吸热。

4. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在10.98、15.78、16.08、20.44、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

5. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、10.98、16.08、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

6. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.78、16.08、及23.78度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

7. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、15.78、16.08、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

8. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、17.72、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

9. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于与图1A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

10. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于与图1B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

11. 根据权利要求1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

12. 根据权利要求1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

13. 根据权利要求1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$

照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

14. 根据权利要求1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

15. 根据权利要求1至14中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于开始熔融为约181°C。

16. 根据权利要求1至15中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于熔点为191°C  $\pm 2^\circ$ 。

17. 根据权利要求1至16中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于与图2所示基本相同的DSC热分析图。

18. 根据权利要求1至17中任一项的组合物,其中该多晶型物具有三斜晶系及P1空间群。

19. 根据权利要求1至18中任一项的组合物,其中该多晶型物具有 $a = 6.403 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.343 \text{ \AA}$ ,  $c = 13.507 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 81.91^\circ$ ,  $\beta = 85.73^\circ$ , 及  $\gamma = 85.18^\circ$ 的晶胞尺寸。

20. 根据权利要求1至19中任一项的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的其他形式。

21. 根据权利要求1至20中任一项的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的形式D。

22. 根据权利要求1至21中任一项的组合物,其中该组合物基本上不含非晶形I-491。

23. 一种包含I-491的形式A的组合物,其中该组合物是大于或等于99.5重量%的I-491的形式A。

24. 一种包含I-491的形式A的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。

25. 根据权利要求24的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。

26. 根据权利要求24至25中任一项的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。

27. 根据权利要求24至26中任一项的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。

28. 根据权利要求24至27中任一项的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

29. 一种包含I-491的形式A及I-491的形式D的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于80:20。

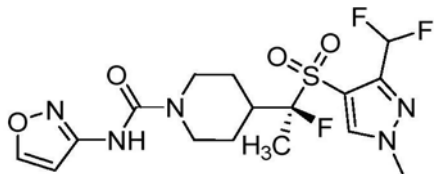
30. 根据权利要求29的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于90:10。

31. 根据权利要求29至30中任一项的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于95:5。

32. 根据权利要求29至31中任一项的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于99:1。

33. 一种医药组合物,其包含有效量的根据权利要求1至32中任一项的组合物及医药学上可接受的载剂。

34. 一种式(I-491)的多晶型物:



其中该多晶型物是I-491的形式B。

35. 根据权利要求34的多晶型物,其中该多晶型物具有至少99.9%的手性纯度。

36. 根据权利要求34至35中任一项的多晶型物,其特征在于以下至少一种:

c. 通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自7.32、7.88、10.20、10.88、13.40、14.68、15.24、15.42、16.28、17.70、18.48、19.02、20.18、20.70、21.56、21.98、22.94、23.16、23.86、24.24、24.78、25.38、26.40、26.88、及28.74度的两个或更多个峰;或

d. DSC热分析图,该热分析图显示在约170-185 $^\circ\text{C}$ 下有吸热。

37. 根据权利要求34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.42、16.28、19.02、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

38. 根据权利要求34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.42、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

39. 根据权利要求34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.88、10.20、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

40. 根据权利要求34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.32、7.88、10.20、及18.48度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

41. 根据权利要求34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.32、16.28、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

42. 根据权利要求34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.88、15.42、17.70、及21.56度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

43. 根据权利要求34至42中任一项的多晶型物,其特征在于与图6A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

44. 根据权利要求34至42中任一项的多晶型物,其特征在于与图6B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

45. 根据权利要求34至44中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示

的峰。

46. 根据权利要求34至44中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

47. 根据权利要求34至44中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在8.15至9.00度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

48. 根据权利要求34至47中任一项的多晶型物,其特征在于开始熔融为约170°C。

49. 根据权利要求34至48中任一项的多晶型物,其特征在于熔点为 $178^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

50. 根据权利要求34至49中任一项的多晶型物,其特征在于约185-200°C下的第二次吸热。

51. 根据权利要求34至50中任一项的多晶型物,其特征在于第二熔点为 $192.7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

52. 根据权利要求34至51中任一项的多晶型物,其特征在于与图4所示基本相同的DSC热分析图。

53. 根据权利要求34至52中任一项的多晶型物,其中该多晶型物具有三斜晶系及P1空间群。

54. 根据权利要求34至53中任一项的多晶型物,其中该多晶型物具有 $a = 11.926 \text{ \AA}$ ,  $b = 13.239 \text{ \AA}$ ,  $c = 13.511 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 65.40^\circ$ ,  $\beta = 80.08^\circ$ , 及  $\gamma = 89.18^\circ$ 的晶胞尺寸。

55. 一种包含根据权利要求34至54中任一项的多晶型物的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的其他形式。

56. 一种包含根据权利要求34至55中任一项的多晶型物的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的形式A及/或D。

57. 一种包含根据权利要求34至56中任一项的多晶型物的组合物,其中该组合物基本上不含非晶形I-491。

58. 一种包含I-491的形式B的组合物,其中该组合物是大于或等于99.5重量%的I-491的形式B。

59. 一种包含I-491的形式B的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。

60. 根据权利要求59的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。

61. 根据权利要求59至60中任一项的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。

62. 根据权利要求59至61中任一项的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。

63. 根据权利要求59至62中任一项的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

64. 一种医药组合物,其包含有效量的根据权利要求34至54中任一项的多晶型物或根据权利要求55至63中任一项的组合物、及医药学上可接受的载剂。

65. 一种医药组合物,其包含:

a. I-491的形式A; 及

b. 一种或多种稀释剂。

66. 根据权利要求65的医药组合物,其进一步包含:

- a. I-491的形式A;
- b. 一种或多种稀释剂;及
- c. 崩解剂。

67. 根据权利要求66的医药组合物,其进一步包含:

- a. I-491的形式A;
- b. 一种或多种稀释剂;
- c. 崩解剂;及
- d. 黏合剂。

68. 根据权利要求67的医药组合物,其进一步包含:

- a. I-491的形式A;
- b. 一种或多种稀释剂;
- c. 崩解剂;
- d. 黏合剂;及
- e. 润滑剂。

69. 根据权利要求65至68中任一项的医药组合物,其中该一种或多种稀释剂选自由以下组成的群:碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及任何前述稀释剂的混合物。

70. 根据权利要求66至68中任一项的医药组合物,其中该崩解剂选自由以下组成的群:琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠以及任何前述崩解剂的混合物。

71. 根据权利要求67至68中任一项的医药组合物,其中该黏合剂选自由以下组成的群:淀粉(例如玉米淀粉及淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物(extract of Irish moss)、潘瓦尔树胶(panwar gum)、哥地胶(ghatti gum)、伊萨波尔豆壳的黏液(mucilage of isapol husks)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烷基吡咯啉酮)、硅酸铝镁(Veegum<sup>®</sup>)及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇及任何前述黏合剂的混合物。

72. 根据权利要求68的医药组合物,其中该润滑剂选自由以下组成的群:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯(glyceryl behanate)、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及任何前述润滑剂的混合物。

73. 一种医药组合物,其包含I-491的形式A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素、及硬脂酸镁。

74. 一种治疗选自由收缩功能障碍、舒张功能障碍、HF<sub>r</sub>EF、HF<sub>p</sub>EF、慢性心脏衰竭及急性心脏衰竭组成的群的疾病的方法,该方法包含向有需要的受试者投与有效量的根据权利要求34至54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、根据权利要求1至32及55至63中

任一项的组合物、或根据权利要求33、64至73及113至121中任一项的医药组合物。

75. 根据权利要求74的方法,其中该多晶型物或医药组合物以IV调配物的形式投与以治疗急性心脏衰竭。

76. 一种治疗收缩功能障碍的方法,其包含向有需要的受试者投与有效量的根据权利要求34至54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、根据权利要求1至32及55至63中任一项的组合物、或根据权利要求33、64至73及113至121中任一项的医药组合物。

77. 根据权利要求76的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。

78. 根据权利要求76的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。

79. 一种治疗HF<sub>r</sub>EF的方法,其包含向有需要的受试者投与有效量的根据权利要求34至54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、根据权利要求1至32及55至63中任一项的组合物、或根据权利要求33、64至73及113至121中任一项的医药组合物。

80. 根据权利要求79的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。

81. 根据权利要求79的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。

82. 一种治疗扩张性心肌症(DCM)的方法,其包含向有需要的受试者投与有效量的根据权利要求34至54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、根据权利要求1至32及55至63中任一项的组合物、或根据权利要求33、64至73及113至121中任一项的医药组合物。

83. 根据权利要求82的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。

84. 根据权利要求82的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。

85. 一种与旨在治疗心脏衰竭的疗法结合来治疗疾病的方法,该疾病的特征在于左心室收缩功能障碍或由于收缩功能障碍所导致的症状或运动能力降低,该方法包含向有需要的受试者投与有效量的根据权利要求34至54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、根据权利要求1至32及55至63中任一项的组合物、或根据权利要求33、64至73及113至121中任一项的医药组合物。

86. 根据权利要求85的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。

87. 根据权利要求85的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。

88. 根据权利要求74至87中任一项的方法,与通过下调心脏的神经激素刺激并试图防止心脏重塑来阻止心脏衰竭进展的疗法(例如ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 $\beta$ 阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂)相结合。

89. 根据权利要求74至87中任一项的方法,与通过刺激心脏收缩力改善心脏功能的疗法(例如,正性肌力剂,例如 $\beta$ -肾上腺素能促效剂多巴酚丁胺(dobutamine)或磷酸二酯酶抑制剂米力农(milrinone))相结合。

90. 根据权利要求74至87中任一项的方法,与减少心脏前负荷的疗法(例如利尿药,例如呋塞米(furosemide))相结合。

91. 根据权利要求74至87中任一项的方法,与减少后负荷的疗法(任何种类的血管扩张剂,包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)相结合。

92. 根据权利要求74至87中任一项的方法,其中该化合物与 $\beta$ 阻断剂组合投与。

93. 一种I-491的多晶型物,其中该多晶型物是I-491的形式A,其通过包括以下步骤的过程制备:通过缓慢蒸发在甲醇及水的混合物中使I-491重结晶。

94. 一种I-491的多晶型物,其中该多晶型物是I-491的形式B,其通过包括以下步骤的过程制备:在乙腈及水的混合物中使I-491重结晶。

95. 根据权利要求94的多晶型物,其中该过程在选自25°C至70°C的温度下进行。

96. 根据权利要求94至95中任一项的多晶型物,其中该过程在室温下进行。

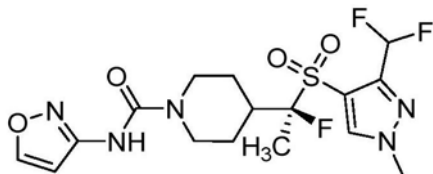
97. 一种I-491的多晶型物,其中该多晶型物是I-491的形式B,其通过包括以下步骤的过程来制备:使I-491自I-491于溶剂中的浆液中再结晶,该溶剂选自由水、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、甲基异丁基酮、乙醇及水的混合物、甲醇及水的混合物以及水组成的群。

98. 根据权利要求97的多晶型物,其中该溶剂是乙醇、甲醇、乙酸乙酯或甲基异丁基酮。

99. 根据权利要求98的多晶型物,其中该过程在选自20°C至50°C的温度下进行。

100. 根据权利要求98至99中任一项的多晶型物,其中该过程在室温下进行。

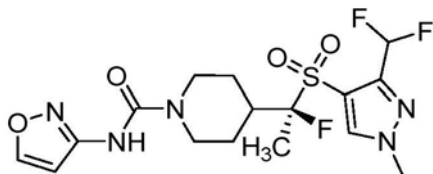
101. 一种包含式(I-491)的多晶型物的组合物:



其中该多晶型物是I-491的形式A,其中I-491的形式A的特征在于具有三斜晶系及P1空间群。

102. 根据权利要求101的组合物,其中该多晶型物具有 $a=6.403 \text{ \AA}$ ,  $b=11.343 \text{ \AA}$ ,  $c=13.507 \text{ \AA}$ ,  $\alpha=81.91^\circ$ ,  $\beta=85.73^\circ$ , 及  $\gamma=85.18^\circ$ 的晶胞尺寸。

103. 一种式(I-491)的多晶型物:



其中该多晶型物是I-491的形式B,其中I-491的形式B的特征在于具有三斜晶系及P1空间群。

104. 根据权利要求103的多晶型物,其中该多晶型物具有 $a=11.926 \text{ \AA}$ ,  $b=13.239 \text{ \AA}$ ,  $c=13.511 \text{ \AA}$ ,  $\alpha=65.40^\circ$ ,  $\beta=80.08^\circ$ , 及  $\gamma=89.18^\circ$ 的晶胞尺寸。

105. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于75重量%I-491的形式A。

106. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于85重量%I-491的形式A。

107. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于90重量%I-491的形式A。

108. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于95重量%I-491的形式A。

109. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于98重量%I-491的形式A。

110. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于99重量%I-491的形式A。

111. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于99.5重量%I-491的形式A。

112. 根据权利要求1及101至102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于99.9重量%I-491的形式A。

113. 一种医药组合物,其包含:

- a. I-491的形式B;及
- b. 一种或多种稀释剂。

114. 根据权利要求113的医药组合物,其进一步包含:

- a. I-491的形式B;
- b. 一种或多种稀释剂;及
- c. 崩解剂。

115. 根据权利要求114的医药组合物,其进一步包含:

- a. I-491的形式B;
- b. 一种或多种稀释剂;
- c. 崩解剂;及
- d. 黏合剂。

116. 根据权利要求115的医药组合物,其进一步包含:

- a. I-491的形式B;
- b. 一种或多种稀释剂;
- c. 崩解剂;
- d. 黏合剂;及
- e. 润滑剂。

117. 根据权利要求113至116中任一项的医药组合物,其中该一种或多种稀释剂选自由以下组成的群:碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及任何前述稀释剂的混合物。

118. 根据权利要求114至116中任一项的医药组合物,其中该崩解剂选自由以下组成的群:琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠以及任何前述崩解剂的混合物。

119. 根据权利要求115至116中任一项的医药组合物,其中该黏合剂选自由以下组成的群:淀粉(例如玉米淀粉及淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔树胶、哥地胶、伊萨波尔豆壳的黏液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烷基吡咯啉酮)、硅酸铝镁(Veegum<sup>®</sup>)及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇及任何前述黏合剂的混合物。

120. 根据权利要求116的医药组合物,其中该润滑剂选自由以下组成的群:硬脂酸镁、

硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及任何前述润滑剂的混合物。

121. 一种医药组合物,其包含I-491的形式B、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素、及硬脂酸镁。

(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺的多晶型物形式

[0001] 相关申请案的交互参照

[0002] 本申请案主张于2019年7月16日申请的美国临时专利申请案第62/874,855号的权益,该申请案的全部内容以引用形式并入本文。

### 背景技术

[0003] 心脏衰竭(HF)是全球流行病,其影响全世界约2.6千万人。其为全球增长最快的心血管疾患,其发病率、死亡率及对健康照护系统的成本负担非常高(Ponikowski等人,ESC Heart Fail. (2014) 1(1):4-25;Savarese及Lund,Card Fail Rev. (2017) 3(1):7-11)。HF是65岁以上患者住院的最常见病因(Ponikowski,见上文;Savarese及Lund,见上文;及Shah等人,J Am Coll Cardiol. (2017) 70(20):2476-86)。HF住院后的五年死亡率为约42%,与许多癌症相当(Benjamin等人,Circulation (2019) 139:e56-e528)。

[0004] 心脏衰竭是其中患者的心脏不能向身体提供足够的血流供应来满足身体的代谢需要的临床症候群。对于一些患有心脏衰竭的患者,心脏很难泵出足够的血液来支持身体的其他器官。其他患者可能具有心肌自身的硬化及僵化,此阻断或减少至心脏的血流。该两种疾患导致身体血液循环不足及肺充血。心脏衰竭可侵袭心脏的右侧或左侧,或同时侵袭两侧。其可为急性(短期)或慢性(持续)疾患。当体液在身体各个部位积聚时,心脏衰竭可称为充血性心脏衰竭。心脏衰竭的症状包括(但不限于)过度疲劳、突然增重、食欲不振、持续咳嗽、不规则脉搏、胸部不适、心绞痛、心悸、水肿(例如,肺、臂、腿、踝、脸、手或腹部肿胀)、呼吸短促(呼吸困难)、颈静脉突出及运动耐力或能力降低。

[0005] 由心脏泵出的血液的体积通常由以下确定:(a)心肌的收缩(即心脏挤压的程度或其心缩功能)及(b)心室的充盈(亦即心脏放松及充满血液的程度或其舒张功能)。使用射血分数来评价心脏的泵送功能;其代表每次心跳自左心室(主泵出室)泵出的血液的百分比。正常或经保留射血分数大于或等于50%。若心脏的心缩功能受损使得心脏展示显著的射血分数减小,则此疾患称为射血分数减小的心脏衰竭(HFrEF)。根据2013年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会指南(2013 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association guidelines)(Yancy等人,Circulation (2013) 128:e240-327)及2019年ACC专家对心脏衰竭住院患者的风险评价、管控及临床轨迹的共识决策路径(2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure)(Hollenberg等人,J Am Coll Cardiol (2019) 74:1966-2011),射血分数 $\leq 40\%$ 的HFrEF是经典HFrEF,而射血分数为41%-49%的HFrEF分类为具有中间范围射血分数的心脏衰竭(HFmrEF)。心肌衰弱(低射血分数)具有许多原因,包括缺血/梗塞、高血压、心脏瓣膜缺陷、基因突变、感染及毒素/药物暴露。

[0006] 舒张功能障碍可能导致HFrEF患者的发病。若心脏正常泵出但因太僵硬而无法适当充盈,则此疾患称为射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。历史上,HFpEF称为舒张性心脏衰

竭;然而,最新研究表明更复杂且异质的病理生理学。HFpEF患者展现心缩性能的微弱或轻度异常,此情况在运动期间变得更加明显。心室舒张及心缩储备量异常、变时性功能不全、心室组织僵化、心房功能障碍、肺部高血压、血管舒张受损及内皮功能障碍皆与此相关。通常,这些异常仅在循环系统紧张时被注意到。

[0007] 仅在美国,有约260万位HFrEF患者,对应于美国HF群体的约40% (Bloom等人, *Nat Rev Dis Primers*. (2017) 3:17058)。HFrEF可自缺血性来源(主要归因于冠状动脉疾病)或非缺血性来源(归因于非冠状原因引起的心肌病)发展而来。冠状动脉疾病(冠心病)是其中存在冠状动脉通道狭窄的疾病;并且在严重时,狭窄会导致心肌供血不足,并可能导致心肌细胞死亡(梗塞)。非缺血性HFrEF有时称为扩张性心肌病(DCM)。尽管如此命名,但可在非缺血性HFrEF患者及缺血性HFrEF患者中发现扩张(扩大)的心室。在下文,DCM指非缺血性HFrEF。若不能发现可鉴别的病因,则可将DCM指配为遗传性DCM或「特发性」DCM的临床诊断。30多种基因(包括肌节基因)中的突变扰乱了一系列心肌蛋白,产生DCM表型。与DCM的一些遗传联系在Hershberger等人, *Nature Reviews* (2013) 10 (9) :531-47及Rosenbaum等人, *Nat Rev Cardiol*. (2020) 17 (5) :286-97中有论述。

[0008] HFrEF的现代医学疗法集中于使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节剂、 $\beta$ -肾上腺素阻断剂、利尿剂及血管活性肽BNP(脑利钠肽)调节剂抵消神经激素活化的效应。尽管这些药物减轻了一些不适应性后果并改良了临床结果,但皆无法解决心肌功能障碍的潜在原因路径。

[0009] 在临床实践中使用若干强心剂通过增加细胞内钙或环腺苷单磷酸(增加心肌氧需求的机制)来增强心脏收缩力。出于症状缓解的目的,其使用限于患有难治性或终末期心脏衰竭的患者的短期或终极疗法,因为使用这些药物的长期研究已展示因心律不整及缺血而引起死亡率增加。然而,这些药物确实改良了血液动力学及症状,这表明增加收缩力且无心律不整或缺血倾向的剂具有潜在临床益处。

[0010] 目前并无批准的通过直接靶向收缩器官来治疗心脏衰竭的疗法。仍然亟需用于心缩性心脏衰竭的新颖、安全、有效的治疗。

[0011] 非缺血性HFrEF有时称为扩张性心肌病(DCM)。尽管如此命名,但可在非缺血性HFrEF患者及缺血性HFrEF患者中发现扩张(扩大)的心室。扩张性心肌病(DCM)包括一组导致左心室扩张及收缩功能障碍(收缩异常)的心肌疾病。DCM可以细分为缺血性(归因于冠状动脉疾病)或非缺血性(心肌原发性疾病)。在下文,DCM指非缺血性HFrEF。若不能发现可鉴别的病因(遗传学病因除外),则可将DCM指配为遗传性DCM或「特发性」DCM的临床诊断。特发性DCM可以根据是否可以鉴别遗传原因进一步分类。30多种基因(包括肌节基因)中的突变扰乱了一系列心肌蛋白,产生DCM表型。与DCM的一些遗传联系在Hershberger等人, *Nature Reviews* (2013) 10 (9) :531-47中有论述。流行病学数据表明,普通人群中2,500人中约有1人患有特发性DCM。

[0012] 引起DCM的肌节基因突变具有很高渗透性,但是在临床严重程度及临床病程中差异很大。一些基因型与更恶性病程相关,但是在携带相同突变的家族之间甚至家族内部存在相当大的变异性。尽管许多患有DCM的患者在很长一段时间内报告的症状很少或没有症状,但DCM是一种进行性疾病,累积发病及死亡的负担很大。DCM的标志是左心室扩张,形状比通常者更具球形,并且收缩功能降低。患者通常表现出心脏衰竭症状:呼吸困难、正气呼

吸、运动不耐症、疲劳、腹部不适及食欲不振。体征包括窦性心动过速、奔马节律、二尖瓣回流杂音、罗音、颈静脉扩张、肝肿大、周围水肿及四肢冰冷。与许多其他疾病一样，症状会随着年龄增长而恶化。因失代偿性心脏衰竭以及突然心律失常性死亡及泵衰竭死亡的风险增加而导致住院，使患者历程更加艰辛。

[0013] 诊断取决于患者的病史及体格检查。血浆生物标志物，例如B型利钠肽(BNP)或其N端前蛋白(NT-proBNP)可以帮助诊断及管理DCM，尤其将心脏衰竭与合并症肺病区分开来。冠状动脉造影可以确定心脏衰竭是否归因于缺血性病因。心肌内膜活检可以将DCM与可能需要替代治疗策略的疾病过程区分开，例如心肌炎、贮积病、结节病或血色素沉着病。

[0014] 药物治疗仍然是DCM及心脏衰竭患者的主要手段。 $\beta$ 阻断剂、ACE抑制剂或ARB、盐皮质激素受体阻断剂及亨氏环利尿剂仍然是治疗心脏衰竭症状及减少心血管死亡风险及心脏衰竭住院的标准选择。对于左心室射血分数小于30%的患者，植入式心脏复律除颤器(ICD)可以减少突然心律失常性死亡。此外，心脏再同步治疗(CRT)已显示可改善部分患者的无心衰生存。尽管采取了这些干预措施，但心脏衰竭的发病率及死亡率仍然很高，因心脏衰竭而住院仍然是老年人住院的最常见原因。本申请提供了治疗剂及制备方法，以补救对改善收缩功能障碍、DCM、HFrEF及相关心脏疾病的治疗的未满足的需求。

### 【发明内容】

[0015] 在一方面中，本发明提供(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺(I-491)的多晶型物。本文详述了包括形式A、B、C及D的四种多晶型物。

[0016] 在另一方面中，本发明提供了包含如本文所述的I-491的多晶型物或其医药学上可接受的盐及医药学上可接受的赋形剂的组合物及医药组合物。

[0017] 本申请还提供了用于治疗收缩功能障碍的方法。在另一方面中，本发明提供了治疗扩张性心肌病的方法。在本申请的某些方面中，本发明提供了治疗HFrEF的方法。这些方法包括向有此需要的受试者投与有效量的如本文所述的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0018] 在如下所述的实施方式中阐述了本发明的某些方面的细节。根据定义、实例、附图及发明申请专利范围，本发明的其他特征、目标及优点将是显而易见的。

### 附图说明

[0019] 图1A显示在室温下记录的形式A的高分辨率同步加速器X射线粉末绕射图案(ESRF,  $\lambda=1.000 \text{ \AA}$ )。

[0020] 图1B显示在室温下记录的形式A的X射线粉末绕射图案。

[0021] 图2显示形式A的DSC热分析图及TGA热分析图。

[0022] 图3显示形式A的分子结构的Ortep表示，带有原子标记及30%概率的热椭圆体，并且无序区域用虚线表示。

[0023] 图4显示形式A沿短轴的分子堆积，显示了无序模式(虚线)。

[0024] 图5显示在铜波长下形式A的晶体结构的仿真粉末绕射图案。

[0025] 图6A显示在室温下记录的形式B的高分辨率同步加速器X射线粉末绕射图案(ESRF,  $\lambda=0.800 \text{ \AA}$ )。

[0026] 图6B显示在室温下记录的形式B的X射线粉末绕射图案。

[0027] 图7显示形式B的DSC热分析图及TGA热分析图。

[0028] 图8显示形式B的分子结构的Ortep表示,带有原子标记及30%概率的热椭圆体。有四个独立分子,其具有由虚线指示的无序区域。

[0029] 图9显示形式B的晶体结构的图标,其沿着(011)平面检视分子堆积,其中虚线示出了无序。

[0030] 图10显示在铜波长下形式B的晶体结构的仿真粉末绕射图案。在9°到10°的角度区域中仅存在一个理论反射,而在7°到8°的角度区域中有效地存在3个反射。

[0031] 图11显示形式C的DSC热分析图及TGA热分析图。

[0032] 图12A显示形式C的分子结构的Ortep表示,带有原子标记及50%概率的热椭圆体,并且无序区域用虚线表示。

[0033] 图12B显示单斜形式C的晶体结构,其代表了沿短轴的分子堆积,其中虚线示出了无序区域。

[0034] 图13A显示在铜波长下形式C的晶体结构的仿真粉末绕射图案。

[0035] 图13B显示在室温下记录的形式C的X射线粉末绕射图案。

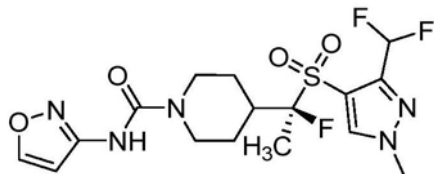
[0036] 图14显示形式D的分子结构的Ortep表示,带有原子标记及50%概率的热椭圆体,并且无序区域用虚线表示。

[0037] 图15显示三斜形式D的晶体结构,其代表了沿短轴的分子堆积,其中虚线示出了无序区域。

[0038] 图16显示在铜波长下形式D的晶体结构的仿真粉末绕射图案。

[0039] 实施方式

[0040] 特定药物的结晶多晶型物形式通常是药物易于制备、稳定性、溶解性、储存稳定性、易于调配以及体内药理学的重要决定因素。当相同物质组成以不同晶格排列来结晶时,出现多晶型物形式,从而导致特定多晶型物形式具有不同热力学特性及热力学稳定性。在可以产生两种或更多种多晶型物的情况下,期望以纯净形式制备每种多晶型物并确定每种多晶型物的性质。基于所需特征、性质及稳定性,可以选择优选多晶型物。在某些方面中,易于制备或稳定性可以被认为是特别重要的,使得在某些情况下最稳定的多晶型物可为优选的,而在其他情况下,最容易制备的多晶型物(例如,最小危险性、最廉价、最高产量)可能被认为是优选的。在其他情况下,为了获得更高溶解性及/或优异药代动力学,不同多晶型物可能是优选的。因为一直在寻求具有例如更好生物利用度或更好稳定性的经改进的药物调配物,所以持续需要现有药物分子的新颖或更纯的多晶型物形式。本文所述的I-491:



的各种结晶多晶型物可帮助满足这些及其他需求。

[0041] 已发现(R)-4-(1-(((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺(I-491)的一系列多晶型物及其医药学上可接受的盐可通过增强从肌球蛋白的磷酸盐释放来增加收缩力,而不会延长收缩期或缩短舒张期。因此,这些化合物可以改善DCM或HF/rEF患者的收缩功能,帮助他们克服常常伴随该疾病的使人虚衰

的用力性呼吸困难及疲劳。化合物也可以用于治疗其他以心输出量减少为特征的心脏疾病。

[0042] 形式B经鉴别为最稳定的多晶型物(与形式A、形式C及形式D相比),因此被选作用于开发的先导多晶型物。多晶型物愈稳定,则它在货架上随着时间的推移而变为另一种形式的可能性就愈小,无论其为单独活性药物成分或在配制的药物产品中。在储存时或在加工期间,多晶型物形式的变化会导致溶解性、溶解速率或生物利用度的变化;因此,在开发的早期阶段确定用作候选药物的稳定多晶型物是重要的。

[0043] 定义

[0044] 如本文所用,术语「约」用于描述范围(例如,温度、质量、重量),并且具有其在本领域中的普通含义,该含义通常涉及与收集量测值或读数的仪器相关的误差。通常,术语「约」在涉及温度时提供 $\pm 0-2^{\circ}\text{C}$ 的偏差。

[0045] 如本文所用,术语「盐」指本发明化合物的酸或碱式盐。医药学上可接受的盐可衍生自例如无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)及季铵离子。可以理解,医药学上可接受的盐是无毒的。关于合适医药学上可接受的盐的其他信息可以在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985中找到,该文献以引用方式并入本文。

[0046] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解性)方面与各种盐形式不同。

[0047] 术语「室温」指 $19-26^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度。

[0048] 术语「溶剂化物」指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物的形式。该物理缔合可以包括氢键结。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、二甲基亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、二乙醚等。本文所述的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以被溶剂化。合适溶剂化物包括医药学上可接受的溶剂化物,并且进一步包括化学计量的溶剂化物及非化学计量的溶剂化物。在某些情况下,例如,当一种或多种溶剂分子并入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。「溶剂化物」包括溶液相及可分离的溶剂化物。代表性溶剂化物包括水合物、乙醇化物及甲醇化物。在某些方面中,溶剂化物是独特多晶型物。在一些方面中,溶剂化物不为独特多晶型物,即,具有独特晶体结构的经界定多晶型物可包含残留溶剂分子。

[0049] 术语「非晶形」或「非晶形式」指固体的形式(「固体形式」),该形式基本上缺乏三维次序。在某些实施例中,固体的非晶形式是基本上并非晶体的固体形式。在某些实施例中,非晶形式的X射线粉末绕射(XRPD)图案包括使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射、在例如 $20$ 至 $70^{\circ}$ 之间(包括 $20$ 及 $70^{\circ}$ )的 $2\theta$ 处具有峰的宽散射带。在某些实施例中,非晶形式的XRPD图案进一步包括一个或多个归因于晶体结构的峰。在某些实施例中,在 $20$ 至 $70^{\circ}$ 之间(包括 $20$ 及 $70^{\circ}$ )的 $2\theta$ 处观察到的归因于晶体结构的一个或多个峰中的任何一个峰的最大强度为宽散射带最大强度的不超过300倍、不超过100倍、不超过30倍、不超过10倍或不超过3倍。在某些实施例中,非晶形式的XRPD图案不包括归因于晶体结构的峰。

[0050] 术语「多晶型物」或「多晶型物形式」指化合物(或其盐、水合物或溶剂化物)在特定晶体堆积布置中的结晶形式。所有多晶型物具有相同元素组成。不同结晶形式通常具有不同X射线绕射图案、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学及电学性质、稳定性及溶解性。重结晶

溶剂、结晶速率、储存温度及其他因素可能导致一种晶型占主导地位。化合物的各种多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0051] 术语「结晶」指其中材料在分子层面上具有规则有序的内部结构,并给出具有清晰峰的独特X射线绕射图案的固相。当充分加热时,此类材料将表现出液体的性质,但是自固体到液体的改变以相变,通常一级相变(熔点)为特征。术语「结晶」或「结晶形式」指基本上表现出三维次序的固体形式。在某些实施例中,固体的结晶形式是基本上不是非晶形的固体形式。在某些实施例中,结晶形式的X射线粉末绕射(XRPD)图案包括一个或多个边界清楚的峰。

[0052] 本发明的化合物具有不对称碳原子(光学中心)及双键;外消旋物、非镜像异构物、几何异构物、区域异构物及个别异构物(例如,单独的镜像异构物)均意欲涵盖在本发明的范围内。对于本发明的化合物显示的立体化学描述意欲指其中存在一种异构物并且基本上不含另一种异构物的化合物。「基本上不含」另一种异构物表示在所显示的立体化学中心处存在至少70/30比率的两种异构物,更优选80/20、90/10、或95/5或者更多。在一些实施例中,异构物中的一者的存在量至少为99%。

[0053] 当描述多晶型物形式时,其意欲指本文所述的经鉴别多晶型物,其基本上不含任何其他多晶型物。「基本上不含」另一种多晶型物表示至少70/30摩尔比的两种多晶型物,更优选80/20、90/10、95/5、99/1或者更多。在一些实施例中,多晶型物中的一者的存在量至少为99%。

[0054] 本发明的化合物也可在构成此类化合物的一种或多种原子上包含非自然比例的原子同位素。同位素的非自然比例可以定义为自然界中发现的量到由100%所讨论原子组成的量。例如,化合物可以并入放射性同位素,例如氘( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ),或非放射性同位素,例如氘( $^2\text{H}$ )或碳原子-13( $^{13}\text{C}$ )。此类同位素变体可以为本申请案中其他地方描述的那些同位素变体提供额外效用。例如,本发明化合物的同位素变体可以发现额外效用,包括但不限于作为诊断及/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。另外,本发明化合物的同位素变体可以具有改变的药代动力学及药效学特征,其可以有助于增强治疗期间的安全性、耐受性或功效。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都意欲包括在本发明的范围内。当特别提及例如 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氘烷基时,该术语指具有指定碳原子数且氢原子被氘取代的烷基,氘的数目为1个到全氘化形式,其中氘替代量大于氘的自然丰度-通常50%、60%、70%、80%、90%、95%或更多氘替代。 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 氘烷基的实例为 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ 等。

[0055] 如本文所用,术语「医药学上可接受」指与本发明的化合物以及与该化合物一起调配的任何其他成分兼容的物质。此外,医药学上可接受的物质对该物质的接受者无害。术语「医药学上可接受的盐」指在合理医学判断范围内,适合与人及低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理效益/风险比相称的那些盐。医药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了医药学上可接受的盐,该文献以引用方式并入本文。

[0056] 本文所述化合物的医药学上可接受的盐包括衍生自合适无机及有机酸及碱的那些盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及过氧酸或与有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用

本领域中已知的其他方法例如离子交换形成的氨基的盐。其他医药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸酯盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时另外医药学上可接受的盐包括使用相对离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根及芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵及胺阳离子。

[0057] 如本文所用,术语「医药组合物」指包含本发明的化合物、本文所定义的赋形剂及指定量的其他任选成分的产品,以及由指定数量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0058] 如本文所用,术语「赋形剂」指有助于向受试者投与活性剂的物质。可用于本发明的医药赋形剂包括但不限于黏合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂及色素。本领域技术人员将认识到其他赋形剂可用于本发明。

[0059] 在一些实施例中,可以在疾病的一种或多种症状或体征已经发展或已经观察到之后投与治疗。如本文所用,术语「治疗(treat)」、「治疗(treating)」及「治疗(treatment)」指成功地治疗或改善与心缩功能障碍、DCM、HFrEF或其他心脏病症相关的病状、损伤、疾患或症状的任何指标,包括任何客观或主观参数,例如减退;缓解;症状减少;使患者更耐受病状、损伤、疾患或症状;降低病状、损伤、疾患或症状的频率或持续时间;或在一些情况下,防止病状、损伤、疾患或症状的发作。治疗或改善可基于任何客观或主观参数;包括例如体格检查的结果。

[0060] 预期投与的「受试者」指人类(即,任何年龄段的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童或青少年)或成人受试者(例如,年轻成年人、中年人 or 年长成年人))或非人类动物。「患者」指需要治疗疾病的人类受试者。

[0061] 术语「投与(administer)」、「投与(administering)」或「投与(administration)」指在受试者体内或体表植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入本文所述的I-491的多晶型物形式或其组合物。

[0062] 术语「病状」、「疾病」及「病症」可互换使用。

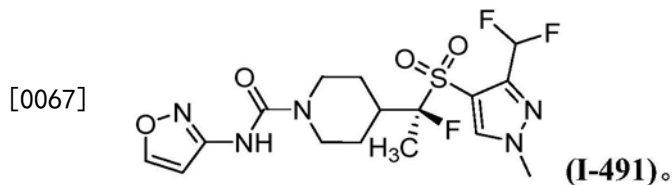
[0063] 本文所述的多晶型物形式的「有效量」指足以引起所需生物学反应,即治疗病症的量。如本领域技术人员所理解的,本文所述I-491的多晶型物形式的有效量可以根据诸如所需生物学终点、多晶型物形式的药代动力学、所治疗的病状、投与方式以及受试者的年龄及健康状况而变化。在某些实施例中,有效量是治疗有效量。在某些实施例中,有效量是单剂量。本文所述的I-491的多晶型物形式的量。在某些实施例中,有效量是多个剂量的本文所述I-491的多晶型物形式的合并量。

[0064] 本文所述的I-491的多晶型物形式的「治疗有效量」指足以在治疗病症中提供治疗益处或延迟或最小化与该病症相关的一种或多种症状的量。多晶型物形式的治疗有效量指

在病症的治疗中提供治疗益处的单独或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语「治疗有效量」可以包括改善整体治疗、减少或避免病症的症状、体征或病因，及/或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0065] 化合物

[0066] 在一方面中，本文提供了I-491的多晶型物：



[0068] 本文详细描述了I-491的多晶型物形式，包括形式A、形式B、形式C、形式D。

[0069] I-491的多晶型物可以通过实例中概述的方法制备。本领域技术人员将理解，可以使用其他合成方法作为实例中提供的转化的替代方案来制备本发明的化合物及其多晶型物。

[0070] 形式A

[0071] 在某些方面中，本申请提供了表征为形式A的I-491的多晶型物。通常，形式A具有通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案，该图案具有至少3个选自10.98、15.78、16.08、20.44、23.78及26.58度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中，形式A的特征在于以下至少一种：(a) 通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案，该图案具有两个或多个以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自6.62、10.98、13.26、14.48、15.02、15.48、15.78、16.08、16.32、17.72、19.26、19.86、19.94、20.44、21.68、21.90、22.04、22.60、23.78、26.16、26.36、26.58、27.24及28.04度的峰；或(b) DSC热分析图，该热分析图显示在约181-200°C下有吸热。

[0072] 在某些方面中，形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案，该图案具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自6.62、10.98、13.26、14.48、15.02、15.48、15.78、16.08、16.32、17.72、19.26、19.86、19.94、20.44、21.68、21.90、22.04、22.60、23.78、26.16、26.36、26.58、27.24、及28.04度的各峰。在一些方面中，形式A的特征在于以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自6.62、10.98、13.26、14.48、15.02、15.48、15.78、16.08、16.32、17.72、19.26、19.86、19.94、20.44、21.68、21.90、22.04、22.60、23.78、26.16、26.36、26.58、27.24、及28.04度的4个或更多个峰、8个或更多个峰、16个或更多个峰、或20个或更多个峰。

[0073] 在某些方面中，形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案，该图案具有在10.98、15.78、16.08、20.44、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中，形式A的特征在于在10.98、15.78、16.08、20.44、23.78、及26.58度中的各处以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的4个或更多个峰，或2个或更多个峰。在一些方面中，形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案，该图案具有在10.98、15.78、20.44、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0074] 在一些方面中，形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案，该图案具有在6.62、10.98、16.08、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中，形式A的特征在于选自6.62、10.98、16.08、23.78、及26.58度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的2个或更多个、或4个或更多个峰。

[0075] 在某些方面中,形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.78、16.08、及23.78度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,形式A的特征在于选自15.78、16.08、及23.78度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的2个或更多个峰。

[0076] 在一些方面中,形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、15.78、16.08、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,形式A的特征在于选自6.62、15.78、16.08、及26.58度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的2个或更多个峰。

[0077] 在某些方面中,形式A的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、17.72、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,形式A的特征在于选自6.62、17.72、23.78、及26.58度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的2个或更多个峰。

[0078] 在某些方面中,形式A的特征在于与图1A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。在某些方面中,形式A的特征在于与图1B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。在某些方面中,形式A的特征在于与图5所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0079] 在某些方面中,形式A的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,并无在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20及24.40至24.80度的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,并无在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少2者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,并无在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少4者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,仅存在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少2者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少4者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。

[0080] 在一些方面中,仅存在等于或小于在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少2者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少4者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。在一些方面中,仅存在等于或小于在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少2者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在由0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、

16.80至17.20、及24.40至24.80组成的范围的至少4者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。

[0081] 在一些方面中,形式A的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,并无在24.40至24.80度处的以 $2-\theta \pm 0.05$ 度表示的峰。在某些方面中,仅存在24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。

[0082] 在某些方面中,形式A的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,并无在0至6.00、11.40至12.60及24.40至24.80度处的峰。在某些方面中,并无在选自0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度的范围的至少两者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,仅存在0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在选自0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度的范围的至少两者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在一些方面中,仅存在等于或小于在0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在选自0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度的范围的至少两者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在选自0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在选自0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度的范围的至少两者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。

[0083] 在一些方面中,形式A的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,并无在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,仅存在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。

[0084] 在一些方面中,形式A的特征在于与图2所示基本相同的DSC热分析图。在一些方面中,形式A的特征在于显示在约181-200°C下有吸热的DSC热分析图。在某些方面中,形式A的特征在于开始熔融为约181°C。在一些方面中,形式A的特征在于熔点为 $191^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0085] 在一些方面中,形式A的特征在于如图3所示的结构。在某些方面中,形式A的特征在于如图4所示的结构。在某些方面中,形式A具有三斜晶系及P1空间群。在某些方面中,形式A的晶胞尺寸为 $a=6.403\text{\AA}$ ,  $b=11.343\text{\AA}$ ,  $c=13.507\text{\AA}$ ,  $\alpha=81.91^\circ$ ,  $\beta=85.73^\circ$ , 及  $\gamma=85.18^\circ$ 。

[0086] 在本申请的某些方面中,形式A基本上不含其他形式的叔丁基-(R)-4-(1-(3-(二

氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)哌啶-1-羧酸酯。特别地,形式A基本上不含叔丁基-(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)哌啶-1-羧酸酯的形式D。在一些方面中,形式A基本上不含非晶形叔丁基-(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)哌啶-1-羧酸酯。

[0087] 在另一方面中,本文提供了包含形式A的组合物。在一些方面中,该组合物包含大于或等于75重量%的形式A。在一些方面中,该组合物包括大于或等于85重量%的形式A。在一些方面中,该组合物包含大于或等于90重量%的形式A。在一些方面中,该组合物包含大于或等于95重量%的形式A。在一些方面中,该组合物包含大于或等于98重量%的形式A。在一些方面中,该组合物包含大于或等于99重量%的形式A。在一些方面中,该组合物包含大于或等于99.5重量%的形式A。在另一方面中,本文提供一种组合物,其中形式A的量与其他多晶型物形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。在另一方面中,形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。在另一方面中,形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。在另一方面中,形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于97:3。在另一方面中,形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于98:2。在另一方面中,形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。在另一方面中,形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

[0088] 在另一方面中,本文提供了一种组合物,其中形式A与多晶型物形式D的量的摩尔比等于或大于80:20。在另一方面中,形式A与形式D的量的摩尔比等于或大于90:10。在另一方面中,形式A与形式D的量的摩尔比等于或大于95:5。在另一方面中,形式A与形式D的量的摩尔比等于或大于97:3。在另一方面中,形式A与形式D的量的摩尔比等于或大于98:2。在另一方面中,形式A与形式D的量的摩尔比等于或大于99:1。在另一方面中,形式A与形式D的量的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

[0089] 本文亦提供了包含基本上无溶剂的形式A的组合物。在一些方面中,形式A是溶剂化物。在某些方面中,该组合物具有小于6重量%的溶剂。在一些方面中,该组合物具有小于3重量%的溶剂。在某些方面中,该组合物具有小于2重量%的溶剂。在一些方面中,该组合物具有小于0.5重量%的溶剂。在某些方面中,溶剂是甲醇。在一些方面中,溶剂是乙醇。在某些方面中,溶剂是丙酮。在其他方面中,溶剂是乙腈。

[0090] 形式B

[0091] 在某些方面中,本申请提供被表征为形式B的I-491的多晶型物。通常,形式B具有通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有选自15.42、16.28、19.02、20.70、及26.88度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的至少3个峰。在一些方面中,形式B的特征在于以下至少一种:(a)通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有两个或多个以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自7.32、7.88、10.20、10.88、13.40、14.68、15.24、15.42、16.28、17.70、18.48、19.02、20.18、20.70、21.56、21.98、22.94、23.16、23.86、24.24、24.78、25.38、26.40、26.88、及28.74度的峰;或(b)DSC热分析图,该热分析图显示在约170-185°C下有吸热。

[0092] 在某些方面中,形式B的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自7.32、7.88、10.20、10.88、13.40、14.68、15.24、15.42、16.28、17.70、18.48、19.02、20.18、20.70、21.56、21.98、22.94、23.16、23.86、

24.24、24.78、25.38、26.40、26.88、及28.74度的各峰。在一些方面中,形式B的特征在于以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自7.32、7.88、10.20、10.88、13.40、14.68、15.24、15.42、16.28、17.70、18.48、19.02、20.18、20.70、21.56、21.98、22.94、23.16、23.86、24.24、24.78、25.38、26.40、26.88、及28.74度的4个或更多个峰、8个或更多个峰、16个或更多个峰、或20个或更多个峰。

[0093] 在某些方面中,形式B的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.88、10.20、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,形式B的特征在于在7.88、10.20、20.70、及26.88度中的各处以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的3个峰或2个峰。

[0094] 在一些方面中,形式B的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.32、7.88、10.20、及18.48度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,形式B的特征在于选自7.32、7.88、10.20及18.48度的2个或更多个或3个或更多个峰。

[0095] 在某些方面中,形式B的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.32、16.28、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,形式B的特征在于选自7.32、16.28、及26.88度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的2个或更多个峰。

[0096] 在一些方面中,形式B的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案在7.88、15.42、17.70、及21.56度中的各处具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,形式B的特征在于选自7.88、15.42、17.70、及21.56度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的2个或更多个峰。

[0097] 在某些方面中,形式B的特征在于与图6A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。在某些方面中,形式B的特征在于与图6B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。在某些方面中,形式B的特征在于与图10所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0098] 在某些方面中,形式B的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,并无在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,并无在由0至6.80及8.15至9.00度组成的范围的至少1者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,仅存在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在由0至6.80及8.15至9.00组成的范围的至少1者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在一些方面中,仅存在等于或小于在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在由0至6.80及8.15至9.00组成的范围的至少1者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在一些方面中,仅存在等于或小于在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在由0至6.80及8.15至9.00组成的范围的至少1者处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。

[0099] 在一些方面中,形式B的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,并无在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在某些方面中,仅存在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示

的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在某些方面中,仅存在等于或小于在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。

[0100] 在某些方面中,形式B的特征进一步在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,并无在8.15至9.00度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。在一些方面中,仅存在8.15至9.00度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的弱强度峰。在一些方面中,仅存在等于或小于在8.15至9.00度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/20的峰。在一些方面中,仅存在等于或小于在8.15至9.00度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的最强峰(在相同绕射图案内)的高度1/10的峰。

[0101] 在一些方面中,形式B的特征在于与图7所示基本相同的DSC热分析图。在一些方面中,形式B的特征在于显示在约170-185°C下有吸热的DSC热分析图。在某些方面中,形式B的特征在于开始熔融为约170°C。在一些方面中,形式B的特征在于熔点为 $178^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。在一些方面中,形式B的特征在于显示在约185-200°C下第二次吸热的DSC热分析图。在一些方面中,形式B的特征在于第二熔点为 $192.7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0102] 在某些方面中,形式B的特征在于如图8所示的结构。在某些方面中,形式B的特征在于如图9所示的结构。在某些方面中,形式B具有三斜晶系及P1空间群。在某些方面中,形式B的晶胞尺寸为 $a=11.926\text{\AA}$ ,  $b=13.239\text{\AA}$ ,  $c=13.511\text{\AA}$ ,  $\alpha=65.40^\circ$ ,  $\beta=80.08^\circ$ , 及  $\gamma=89.18^\circ$ 。

[0103] 在本申请的某些方面中,形式B基本上不含其他形式的叔丁基-(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)哌啶-1-羧酸酯。特别地,形式B基本上不含叔丁基-(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)哌啶-1-羧酸酯的形式A及/或形式D。在一些方面中,形式B基本上不含非晶形叔丁基-(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)哌啶-1-羧酸酯。

[0104] 在另一方面中,本文提供了一种包含形式B的组合物。在一些方面中,该组合物包含大于或等于99.5重量%的形式B。在另一方面中,本文提供了一种组合物,其中形式B的量与其他多晶型物形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。在另一方面中,形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。在另一方面中,形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。在另一方面中,形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于97:3。在另一方面中,形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于98:2。在另一方面中,形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。在另一方面中,形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

[0105] 本文亦提供了包含基本上无溶剂的形式B的组合物。在某些方面中,该组合物具有小于6重量%的溶剂。在一些方面中,该组合物具有小于3重量%的溶剂。在某些方面中,该组合物具有小于1重量%的溶剂。在一些方面中,该组合物具有小于0.7重量%的溶剂。在某些方面中,溶剂为水及甲醇的混合物。在一些方面中,溶剂为水及乙醇的混合物。在其他方面中,溶剂为水及乙腈的混合物。在其他方面中,溶剂为水。

[0106] 形式C

[0107] 本文亦提供了I-491的形式C。通常,形式C具有通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有选自11.78、15.14、19.08、20.54、及21.02度的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的

至少3个峰。

[0108] 在某些方面中,形式C的特征在于与图13A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。在某些方面中,形式C的特征在于与图13B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0109] 在一些方面中,形式C的特征在于显示在约175-189°C下有吸热的DSC热分析图。在一些方面中,形式B的特征在于熔点为 $185.9^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些方面中,形式B的特征在于显示在约193°C-201°C下第二次吸热的DSC热分析图。在一些方面中,形式B的特征在于第二熔点为 $190^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

[0110] 在一些方面中,形式C的特征在于图12A所示的结构。在其他方面中,形式C的特征在于图12B所示的结构。在一些方面中,形式C具有单斜晶系及P 21的空间群。在某些方面中,形式C的晶胞尺寸为( $\text{\AA}$ ) = 14.47 b ( $\text{\AA}$ ) = 17.28 c ( $\text{\AA}$ ) = 16.11  $\alpha$  ( $^{\circ}$ ) = 90.00  $\beta$  ( $^{\circ}$ ) = 109.85  $\gamma$  ( $^{\circ}$ ) = 90.00。

[0111] 形式D

[0112] 本文亦提供I-491的形式D。通常,I-491的形式D具有通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有选自11.42、14.72、19.52、19.82、及20.44度的以 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 度表示的至少3个峰。

[0113] 在一些方面中,形式D的特征在于图14所示的结构。在其他方面中,形式D的特征在于图15所示的结构。在一些方面中,形式D的特征在于与图16所示基本相同的X射线粉末绕射图案。在一些方面中,形式D具有三斜晶系及P1空间群。在某些方面中,形式D的晶胞尺寸为a( $\text{\AA}$ )= 9.78, b( $\text{\AA}$ ) = 13.86, c( $\text{\AA}$ ) = 16.11,  $\alpha$  ( $^{\circ}$ ) = 65.39,  $\beta$  ( $^{\circ}$ ) = 84.54,  $\gamma$  ( $^{\circ}$ ) = 72.42。

[0114] 医药组合物

[0115] 在另一方面中,本文提供含有I-491的多晶型物或其医药学上可接受的盐及医药学上可接受的赋形剂的医药组合物。该医药组合物可用于在人及其他受试者中治疗与收缩功能障碍有关的心脏疾病,包括扩张性心肌病及HFrEF。

[0116] 本文提供的用于投与多晶型物或其医药学上可接受的盐的医药组合物可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学及药物递送技术中已知的任何方法来制备。所有方法都包括使活性成分与含有一种或多种辅助成分的载剂结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载剂或细分的固体载剂或两者均匀及紧密地结合在一起,然后若需要,将产品成型为所需调配物,来制备医药组合物。在医药组合物中,通常以足以增加心肌收缩力(即改善DCM或HFrEF中的收缩功能障碍)并且改善或不恶化舒张期左心室放松的量包括活性剂。此改善的放松可以缓解扩张性心肌病中的症状及舒张功能障碍的其他病因,例如射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。它也可以减轻导致冠状动脉血流受阻的舒张功能障碍的作用,并且在心绞痛及缺血性心脏病中作为辅助剂来改善冠状动脉血流。在DCM中,以及在由于缺血性心脏病或例如心肌梗死、瓣膜性心脏病或全身性高血压导致的慢性体积或压力过负荷所引起的左心室功能障碍的其他病因中,它也可以在有益左心室重塑中提供益处

[0117] 在另一方面中,本文提供了包含形式A多晶型物的医药组合物。在另一方面中,医药组合物包含医药学上可接受的载剂。在另一方面中,本文提供一种医药组合物,其中形式A多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。在另一方面中,形式A多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。在另一方面中,形式A多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。在另一方面中,形式A多晶型物

的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于97:3。在另一方面中,形式A多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于98:2。在另一方面中,形式A多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。

[0118] 在一些方面中,包含形式A多晶型物的医药组合物进一步包含额外剂。示范性非限制性额外剂包括通过下调心脏的神经激素刺激来推迟心脏衰竭的进展并试图防止心脏重塑的剂(例如ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、β阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂);通过刺激心脏收缩来改善心脏功能的剂(例如正性肌力剂,例如β-肾上腺素能促效剂多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制剂米力农(milrinone));及/或降低心脏前负荷(例如利尿药,例如呋塞米(furosemide))或后负荷(任何类别的血管扩张剂,包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)的剂。在某些方面中,医药组合物中的额外剂是心血管药物。

[0119] 在另一方面中,本文提供包含形式B多晶型物的医药组合物。在另一方面中,医药组合物包含医药学上可接受的载剂。在另一方面中,本文提供一种医药组合物,其中形式B多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。在另一方面中,形式B多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。在另一方面中,形式B多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。在另一方面中,形式B多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于97:3。在另一方面中,形式B多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于98:2。在另一方面中,形式B多晶型物的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。

[0120] 在一些方面中,包含形式B多晶型物的医药组合物进一步包含额外剂。示范性非限制性额外剂包括通过下调心脏的神经激素刺激来推迟心脏衰竭的进展并试图防止心脏重塑的剂(例如ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、β阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂);通过刺激心脏收缩来改善心脏功能的剂(例如正性肌力剂,例如β-肾上腺素能促效剂多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制剂米力农);及/或降低心脏前负荷(例如利尿药,例如呋塞米)或后负荷(任何类别的血管扩张剂,包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)的剂。在某些方面中,医药组合物中的额外剂是心血管药物。

[0121] 含有活性成分的医药组合物可以是适合经口使用的形式,例如锭剂、口含锭、糖锭、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂、糖浆剂、酏剂、溶液剂、颊贴剂、经口凝胶、口香糖、咀嚼锭、泡腾粉及泡腾锭。可以根据本领域中已知用于制造医药组合物的任何方法来制备用于经口使用的组合物,并且此类组合物可以包含选自甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂及防腐剂组成的群的一种或多种剂,以便提供医药学上雅致及可口的制剂。锭剂含有与适于制备锭剂的无毒医药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,例如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒及崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;黏合剂,例如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。锭剂可以是未包衣的,也可以通过已知技术以肠溶或其他方式包衣,以延迟在胃肠道中的崩解及吸收,从而在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以被包衣以形成用于控制释放的渗透性治疗锭

剂。

[0122] 经口使用的调配物也可以以硬明胶胶囊剂的形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者以软明胶胶囊剂的形式存在,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。另外,可用非水混溶性成分诸如油来制备乳液,并用表面活性剂诸如单甘油二酸酯、PEG酯等稳定化乳液。

[0123] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯啉酮、黄耆胶及阿拉伯胶;分散剂或湿润剂可以是天然存在的磷脂(例如卵磷脂),或烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七烯氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol)),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液也可以包含一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[0124] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加诸如上述的甜味剂及调味剂以提供可口的经口制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

[0125] 适用于通过加水来制备水性悬浮液的可分散粉末及颗粒可将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂及一种或多种防腐剂混合在一起。合适分散剂或湿润剂及悬浮剂由上面已经提到的那些来例示。也可以存在其他赋形剂,例如甜味剂、调味剂及着色剂。

[0126] 本文提供的医药组合物也可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油(例如橄榄油或花生油),或矿物油(例如液体石蜡)或这些的混合物。合适乳化剂可以是天然存在的树胶(例如阿拉伯树胶或黄耆胶)、天然存在的磷脂(例如大豆卵磷脂),以及衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯或偏酯,例如去水山梨醇单油酸酯,以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯去水山梨醇单油酸酯。乳液也可以包含甜味剂及调味剂。

[0127] 糖浆剂及酞剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖来配制。此类调配物也可以包含缓和剂、防腐剂以及调味剂及着色剂。经口溶液可以与例如环糊精、PEG及表面活性剂组合制备。

[0128] 医药组合物可以是无菌可注射的水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以根据已知技术使用上面已经提到的那些合适分散剂或湿润剂及悬浮剂来配制。无菌注射制剂也可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受媒介物及溶剂是水、林格氏溶液及等渗氯化钠溶液。另外,无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸可用于制备可注射剂。

[0129] 本文提供的多晶型物或其医药学上可接受的盐也可以栓剂的形式投与,用于直肠投与。这些组合物可以通过将药物与合适无刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下为固体,而在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放出药物。此类材料包括可可脂及聚乙二醇。另外,化合物可以通过溶液或软膏剂经由眼部递送来投与。更进一步,主题化

合物的经皮递送可以藉助于离子电渗疗法贴剂等来完成。对于局部使用,使用包含本文提供的化合物或其医药学上可接受的盐的乳膏、软膏、胶冻、溶液或悬浮液等。如本文所用,局部应用也意欲包括漱口水及含漱剂的使用。

[0130] 本发明的多晶型物也可以与载剂偶合,该载剂是适用于可靶向药物载剂的聚合物。此类聚合物可以包括被棕榈酰基残基取代的聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基-甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟基乙基-天冬酰胺-苯酚或聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本文提供的多晶型物或其医药学上可接受的盐可以与载剂偶合,该载剂是用于达成药物的受控释放的可生物降解聚合物,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸及聚乙醇酸的共聚物、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。聚合物及半渗透性聚合物基质可形成为成形制品,例如瓣膜、支架、管材、假体等。

[0131] 包含形式A的医药组合物

[0132] 在本申请的某些方面中,本文提供了包含形式A及稀释剂的医药组合物。在一些方面中,医药组合物进一步包含崩解剂。在某些方面中,医药组合物进一步包含黏合剂。在一些方面中,医药组合物进一步包含润滑剂。

[0133] 在一些方面中,医药组合物包含形式A及选自由以下组成的群的稀释剂:碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及任何前述稀释剂的混合物。在一些方面中,医药组合物进一步包含崩解剂,该崩解剂选自由以下组成的群:琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠以及任何前述崩解剂的混合物。在某些方面中,医药组合物进一步包含黏合剂,该黏合剂选自由以下组成的群:淀粉(例如玉米淀粉及淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔树胶、哥地胶、伊萨波尔豆壳的黏液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基吡咯啉酮)、硅酸铝镁(Veegum<sup>®</sup>)及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇及任何前述黏合剂的混合物。在某些方面中,医药组合物进一步包含润滑剂,该润滑剂选自由以下组成的群:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及任何前述润滑剂的混合物。

[0134] 包含形式B的医药组合物

[0135] 在本申请的某些方面中,本文提供了包含形式B及稀释剂的医药组合物。在一些方面中,医药组合物进一步包含崩解剂。在某些方面中,医药组合物进一步包含黏合剂。在一些方面中,医药组合物进一步包含润滑剂。

[0136] 在一些方面中,医药组合物包含形式B及选自由以下组成的群的稀释剂:碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及任何前述稀释剂的混合物。在一些方面中,医药组合物进一步包含崩解剂,该崩解剂选自由以下组成的群:琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟

乙酸淀粉钠以及任何前述崩解剂的混合物。在某些方面中,医药组合物进一步包含黏合剂,该黏合剂选自由以下组成的群:淀粉(例如玉米淀粉及淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔树胶、哥地胶、伊萨波尔豆壳的黏液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基吡咯啉酮)、硅酸铝镁(Veegum®)及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇及任何前述黏合剂的混合物。在某些方面中,医药组合物进一步包含润滑剂,该润滑剂选自由以下组成的群:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及任何前述润滑剂的混合物。

[0137] 在一些方面中,医药组合物包含形式B、至少一种稀释剂、至少一种崩解剂、至少一种黏合剂、及/或至少一种润滑剂。在某些方面中,形式B占组合物质量的约1-55%。在某些方面中,形式B占组合物质量的约1-20%。在某些方面中,一种或多种稀释剂占组合物质量的约30-95%。在某些方面中,一种或多种稀释剂占组合物质量的约40-95%。在某些方面中,一种或多种稀释剂占组合物质量的约75-95%。在某些方面中,一种或多种崩解剂占组合物质量的约0-10%。在某些方面中,一种或多种崩解剂占组合物质量的约0-5%。在某些方面中,一种或多种黏合剂占组合物质量的约0-10%。在某些方面中,一种或多种黏合剂占组合物质量的约0-5%。在某些方面中,一种或多种润滑剂占组合物质量的约0-10%。在某些方面中,一种或多种润滑剂占组合物质量的约0-5%

[0138] 在本申请的某些方面中,本文提供了包含形式B、乳糖、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素及硬脂酸镁的医药组合物。在一些方面中,医药组合物包含形式B、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素、及硬脂酸镁。

[0139] 治疗心脏疾病的方法

[0140] 导致DCM的突变会引起肌球蛋白力学的显著扰动。这些突变取决于其在肌球蛋白基因中的位置而通过不同机制发挥作用。不希望受任何特定理论的束缚,据信本文提供的化合物或其医药学上可接受的盐可以直接与突变型肌节蛋白结合并校正其异常功能,无论顺式(通过影响相同的特定功能)或反式(通过改变互补功能)。因此,它们可以通过抵消与此种疾病有关的收缩力不足及/或受损放松而为DCM患者提供治疗益处。此外,这些增加收缩功能的化合物有望治疗症状及/或临床结果归因于收缩功能障碍的多种病症(左侧或右侧心脏衰竭)或收缩储备减少(例如HFpEF)。

[0141] 因此,本发明提供了一种治疗收缩功能障碍的方法。进一步提供了处理DCM的方法。本文提供了治疗HFpEF的方法。本申请亦提供了治疗扩张性心肌病(DCM)或具有与DCM相关的一种或多种病理生理特征的心脏病症的方法,例如具有收缩功能障碍或收缩储备降低的疾病。该方法包括向有此需要的受试者投与有效量的本文提供的多晶型物或组合物。

[0142] 特别地,本发明提供了通过向有此需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物B形式来治疗收缩功能障碍的方法。亦提供了通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物B形式来治疗DCM的方法。本文还提供了通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物B形式来治疗HFpEF的方法。本申请还提供通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物形式B来治疗扩张性心肌病(DCM)或具有与DCM相关的一种或多种病

理生理特征的心脏病症,例如具有收缩功能障碍或收缩储备降低的病症的方法。

[0143] 本文还提供通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物形式A来治疗收缩功能障碍的方法、通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物形式A来治疗DCM的方法、及通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物形式A来治疗HFrEF的方法。本申请还提供通过向有需要的受试者投与有效量的I-491的多晶型物形式A来治疗扩张性心肌病(DCM)或具有与DCM相关的一种或多种病理生理特征的心脏病症,例如具有收缩功能障碍或收缩储备降低的病症的方法。

[0144] 本发明的化合物及其多晶型物或其医药学上可接受的盐可以改变DCM及其他疾病的自然病史,而不仅仅缓解症状。赋予DCM患者临床益处的机制可以扩展到患有其他形式的心脏病的患者,这些其他形式的心脏病共有相似病理生理学,无论是否具有明显遗传影响。例如,通过改善心室收缩而用于DCM的有效治疗在以收缩功能障碍为特征的广泛人群中也可有效的。本发明的化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐可以特异性地靶向病状的根本原因或作用于其他下游途径。因此,本发明的化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐还可以为患有以下病症的患者提供益处:射血分数减小的心脏衰竭(HFrEF)、HFpEF、慢性充血性心脏衰竭、急性心脏衰竭、右侧(或右心室)心脏衰竭、心源性休克及心脏手术后的肌力支持。本发明的化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐可以潜在地改善以下患者部分的心脏功能:特发性扩张性心肌病、遗传定义或家族性扩张性心肌病、缺血性或梗死后心肌病、病毒性心肌病或心肌炎、中毒性心肌病(例如,蒽环类抗癌治疗后)、代谢性心肌病(与酶替代疗法联合)、舒张性心脏衰竭(收缩储备减少)、肺动脉高压导致的右心衰竭及旁路心血管手术引起的心室功能障碍。本发明的化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐还可促进因缺血或体积或压力过负荷(例如心肌梗塞、慢性二尖瓣回流、慢性主动脉狭窄或慢性全身性高血压)引起的左心室功能障碍的有益心室逆重塑。通过降低左心室充盈压,化合物及多晶型物可改良呼吸困难的症状且降低肺部水肿及呼吸衰竭的风险。减少或消除二尖瓣回流及/或降低左心房压力可降低阵发性或永久性心房颤动的风险,并因此降低动脉血栓栓塞并发症的附带风险,包括但不限于脑动脉栓塞性中风。在具有植入式心脏复律除颤器(频繁及/或重复ICD放电)及/或需要潜在毒性抗心律失常药物的患者中,化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐可降低与DCM相关的慢性缺血状态的严重程度并由此降低心脏性猝死(SCD)或其等效物的风险。化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐在减少或消除由于其附带潜在毒性、药物-药物相互作用及/或副作用而导致同时需要药物方面可颇具价值。化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐可减少间质性心肌纤维化及/或减缓左心室僵化及舒张功能障碍的进展、阻止或逆转左心室僵化及舒张功能障碍。

[0145] 本申请提供了一种在有需要的患者中治疗收缩功能障碍的方法。在一些实施例中,患者患有选自由以下组成的群的症候群或病症:心脏衰竭(包括但不限于射血分数减小的心脏衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)、充血性心脏衰竭及舒张性心脏衰竭(具有减小的心室储备量));心肌病(包括但不限于缺血性心肌病、扩张性心肌病、梗塞后心肌病、病毒性心肌病、毒性心肌病(包括但不限于蒽环类抗癌治疗后)、代谢性心肌病(包括但不限于与酶替代疗法结合)、浸润性心肌病(包括但不限于类淀粉变性)及糖尿病性心肌病);心源性休克;受益于心脏手术后的强心支持的病症(例如,因旁路心血管手术引起的心室功能障碍);心肌炎(包括但不限于病毒性心肌炎);动脉粥样硬化;继发性醛固酮过多

症；心肌梗塞；瓣膜病(包括但不限于二尖瓣回流及主动脉狭窄)；全身性高血压；肺部高血压(即肺动脉高血压)；有害血管重塑；肺部水肿；及呼吸衰竭。在某些实施例中，症候群或病症可为慢性及/或稳定的。在一些实施例中，患者患有心脏衰竭及II-IV类NYHA中任一者的诊断。在某些实施例中，患者患有症状性心脏衰竭。在一些实施例中，患者患有急性心脏衰竭。

[0146] 在一些实施例中，患有HFrEF的患者还展现二尖瓣回流。在一些实施例中，HFrEF是缺血性HFrEF。在一些实施例中，HFrEF是扩张性心肌病(DCM)；视情况地，患者具有DCM的遗传倾向或遗传性DCM(其可由与心脏功能相关的基因的致病性或可能致病性变异体(包括但不限于MYH7或肌联蛋白突变)引起)。

[0147] 根据所治疗的疾病及受试者的病情，本文提供的化合物及多晶型物或其医药学上可接受的盐可以通过口服、肠胃外(例如，肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射、或植入物)、通过植入(例如，当化合物或多晶型物与支架装置偶联时)、通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部投与途径来投与，并且可以单独或一起调配为包含适合于每种投与途径的常规无毒医药学上可接受的载剂、佐剂及媒介物的合适剂量单位调配物。

[0148] 但是，应当理解，任何特定患者的具体剂量水平及给药频率可以变化，并且取决于多种因素，包括所用具体化合物或多晶型物的活性、该化合物或多晶型物的代谢稳定性及作用时间、受试者的年龄、体重、遗传特征、总体健康状况、性别及饮食、投与方式及时间、排泄率、药物组合以及正在接受治疗的受试者的特定疾病的严重程度。

[0149] 本文提供的化合物、多晶型物及组合物可以与用于治疗、预防、抑制或改善本文提供的化合物、多晶型物及组合物适用的疾病或病状的其他药物组合使用。此类其他药物可以通过其通常使用的途径及量与本文提供的化合物、多晶型物或组合物同时或相继投与。当本文提供的化合物、多晶型物或组合物与一种或多种其他药物同时使用时，除了本文提供的化合物、多晶型物或组合物之外的，包含此类其他药物的医药组合物为优选的。因此，本文提供的医药组合物包括除本文提供的化合物、多晶型物或组合物之外还包含一种或多种其他活性成分或治疗剂的那些医药组合物。合适额外活性剂包括例如：通过下调心脏的神经激素刺激来推迟心脏衰竭的进展并试图防止心脏重塑的疗法(例如ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 $\beta$ 阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂)；通过刺激心脏收缩来改善心脏功能的疗法(例如正性肌力剂，例如 $\beta$ -肾上腺素能促效剂多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制剂米力农)；及降低心脏前负荷(例如利尿药，例如呋塞米)或后负荷(任何类别的血管扩张剂，包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)的疗法。化合物、多晶型物或其医药学上可接受的盐可与 $\beta$ 阻断剂(由于负性肌力作用而具有已知副作用的药物类别)组合使用，以赋予 $\beta$ 阻断剂滴定至目标剂量的独特耐受性。化合物、多晶型物或其医药学上可接受的盐可以与治疗舒张性心脏衰竭(或HFpEF，具有舒张功能障碍及收缩储备降低的病症)的松弛剂组合使用。本文提供的化合物或多晶型物与第二活性成分的重量比可以变化，并且将取决于每种成分的有效剂量。通常，将使用每种的有效剂量。

[0150] 实例

[0151] 为了可更好地理解本发明，阐释以下实例。提供本申请案中描述的实例以举例说明本文提供的化合物、多晶型物、医药组合物及方法，并且不以任何方式解释为限制其范

围。

[0152] 实例1. 制备(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺(I-491)

[0153] 如美国专利第9,925,177中号所述合成I-491。

[0154] 实例2. 多晶型物蒸发实验

[0155] 在室温下在各种溶剂中制备I-491的溶液。如通过肉眼观察所判断,一旦混合物达到完全溶解,在室温下使溶液从开放小瓶中蒸发至干。通过XRPD分析固体。

[0156] 表1

溶剂	所获得多晶型物
乙腈	形式A+εD
丙酮	形式A+丙酮溶剂化物
甲基乙基酮	形式A+εD
二氯甲烷	形式A+εD

[0158] 实例3. 多晶型物浆液实验

[0159] 通过在所选择的温度下用I-491制浆来使所选择的溶剂预饱和。然后添加少量(20mg/mL)的I-491,并且将悬浮液在指定的温度下浆化两周。通过真空过滤收集固体,并通过XRPD及TGA分析。所得结果报告于表2及表3中。

[0160] 在使用各种量的水进行的第一组实验(表2)中,分离了称为形式B的非水合形式。在第二组实验中(表3),通过在室温下于无水的各种溶剂中制浆来分离出形式B。在50°C下,获得形式A及/或B加形式C的混合物。

[0161] 表2

溶剂	水百分比	温度	所获得多晶型物
乙醇/水	25%	室温	形式B
乙醇/水	45%	室温	形式B
乙醇/水	75%	室温	形式B
甲醇/水	25%	室温	形式B
甲醇/水	45%	室温	形式B
甲醇/水	75%	室温	形式B
水	100%	室温	形式B

[0163] 表3

溶剂	温度	所获得多晶型物
乙醇	室温	形式B
乙醇	50°C	形式A+B+C的混合物
甲醇	室温	形式B
甲醇	50°C	形式A+B+C的混合物
乙酸乙酯	室温	形式B
乙酸乙酯	50°C	形式A+B+C的混合物
甲基异丁基酮	室温	形式B

甲基异丁基酮	50°C	形式B+C的混合物
--------	------	-----------

[0165] 实例4.多晶型物相对稳定性及相互转化

[0166] 形式A+εD及形式B的相对稳定性通过在不同温度下、在乙腈及水的混合物中相互转化制浆实验来评估。通过在选择温度下用形式A+εD制浆来使溶剂预饱和。然后将形式A+εD及B的混合物1:1 (w/w) 加入到每种母液样品中,并在选定的温度下浆化18小时。通过真空过滤收集固体,并通过XRPD、TGA及DSC分析。所得结果报告在表4中。发现在室温至70°C范围内,与形式A相比,形式B更稳定。

[0167] 表4.

温度	所获得多晶型物
25°C	形式B
50°C	形式B
60°C	形式B
70°C	形式B
80°C	形式C+痕量的形式A及B

[0169] 实例5.形式A的表征

[0170] 形式A的XRPD表示图案出现在图1B中(获取参数:Panalytical X-pert Pro MPD PW3040 Pro;X射线管=Cu(1.54059 Å);电压=45kV;安培数=40mA;扫描范围=1.00-39.99°2θ;采集时间:718s;扫描速度=3.3°/min;狭缝=DS:固定狭缝1/2°;SS=空;旋转时间=1.0s;模式=透射)。

[0171] DSC热分析图(参数:在0.00°C下平衡,以10.00°C/min匀变到250.00°C)表现出与晶体产物熔融相关的单个吸热事件,该产物的熔点为191°C,并且熔融焓为75J/g(图2)。通过TGA在室温至149°C之间观察到质量的连续光损失为1.7%(图2)。DVS等温线证明形式A具有非吸湿性。

[0172] 同步加速器XRPD及单晶

[0173] 将I-491的粉末样品密封在0.8毫米薄壁的硼硅酸盐玻璃毛细管中,然后在欧洲同步加速器辐射设施(光束线ID22,格勒诺布尔ESRF)通过高分辨率同步加速器XRD分析(Fitch,A.N.Mater.科学论坛1996年,228-231;实验注册:in952)。粉末绕射数据(0.5°<2θ<38°)在室温下以光束线ID31在透射模式下以1.0 Å的波长(12.40KeV),及0.003°的步长来记录。为了排除由于束暴露而引起的任何降解影响并增强计数统计量,使用启用毛细管水平平移的设备进行测量,使得每个单独的数据集仅从粉末的先前未暴露区域获得(原始记录)。在将轮廓归一化并平滑背景后,将位于所得粉末图的中低角度区域中的29个非重叠峰用于晶胞测定。可以在三斜晶系晶胞中标出如图1A所示的I-491的同步加速器粉末XRD图案(Boultif,A.;Louër,D.J.Appl.Cryst.1991,24,987-993),该晶胞的参数在下面给出。

[0174] 缓慢蒸发MeOH/EtOH混合物可提供适用于X射线绕射研究的晶体。将通过双筒显微镜观察选择的单晶安装在Bruker Instrument APEX DUO绕射仪(Bruker AXS(2011).APEX2 Suite V 2011.2-0.Madison,Wisconsin,U.S.A.)的测角仪头上。使用微源CuKα辐射(ImuS, λ=1.54178Å),在室温(T=293K)下收集强度。对绕射节点的系统研究表明,该晶体属于三斜晶系,具有原始Bravais晶格。室温晶胞参数为:a(Å)=6.40, b(Å)=11.34, c(Å)=13.51,

$\alpha(^{\circ}) = 81.91, \beta(^{\circ}) = 85.75, \gamma(^{\circ}) = 85.18$ 。考虑到I-491形式A分子中的原子数及晶胞体积,得出的结论是,该晶胞必须包含2个分子式为C<sub>16</sub> H<sub>18</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S的分子,这些分子等于1.490的计算密度。收集的反射数量为9846,其中5255个是唯一的。

[0175] 基于强度的统计分布,推导出非中心对称结构。

[0176] 通过直接方法解析结构,并使用SHELXTL (Sheldrick, G. M. Acta Crystallogr. Sect. A2008, A64, 112-122) 通过全最小二乘法在F<sub>2</sub>上细化。所有非氢原子均采用各向异性置换参数来细化;氢原子使用骑乘模型。最终协议值为R<sub>1</sub> = 0.0992 (观察到的反射) 及wR<sub>2</sub> = 用于5255个反射及542个参数的0.2875 (所有数据),拟合优度为1.694。

[0177] 该化合物(图3)在空间群P1中结晶,该晶体的不对称单元由2个I-491形式A分子组成,因此在晶胞中存在2个分子式(图4)。不对称单元包含:2[C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S]。一个哌啶基团及两个CF<sub>2</sub>基团均无序。分子结构的检查确认所有键角及长度都在标准范围值内。

[0178] 表5给出了晶体数据、X射线实验参数及结构细化。表5.1列出了所有独立非氢原子的位置参数及其等效各向同性位移参数。键长度及角度列于表5.2及5.3。氢位置报告于表5.4。表5.5列出了所有氢键。

[0179] 表5.

[0180]

标识符	形式A
化学式	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
分子量	433.41
温度	296(2)
波长	1.54178
晶系; 空间群	三斜; P 1
晶胞尺寸	a = 6.4036(8) Å; $\alpha = 81.907(9)^{\circ}$ b = 11.3434(15) Å; $\beta = 85.753(9)^{\circ}$ C = 13.5070(15) Å; $\gamma = 85.181(9)^{\circ}$
体积	966.0(2) Å <sup>3</sup>
Z, 计算密度	2, 1.490 Mg/m <sup>3</sup>
吸收系数	2.069 1/mm
F(000)	448
数据收集的 $\theta$ 范围	3.31°至68.05°
极限指标	-7 ≤ h ≤ 7;

	-12 ≤ k ≤ 13; -16 ≤ l ≤ 16
收集反射/独特	9846 / 5255 [R(int) = 0.0486]
达到θ最大值的完整性	87.8 %
细化方法	F <sup>2</sup> 上的全矩阵最小二乘法
[0181] 数据/约束/参数	5255 / 813 / 542
F <sup>2</sup> 的拟合优度	1.694
最终R指数 [I>2西格玛(I)]	R1 = 0.0992; wR2 = 0.2565
最终R指数 [所有数据]	R1 = 0.1289; wR2 = 0.2875
绝对结构参数	0.03(4)
最大差异峰及孔	0.576 d -0.320 e/Å <sup>3</sup>

[0182] 表5.1: 原子坐标 ( $\times 10^4$ ) 及等效各向同性位移参数 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。U (当量) 定义为正交  $U^{ij}$  张量的迹线的三分之一。

标记	x	y	z	U(当量)
C103	5150(20)	9179(11)	3510(8)	109(3)
C104	6600(20)	8398(11)	3876(8)	121(4)
C105	6152(14)	8210(7)	4865(6)	70(2)
C107	9125(14)	6908(7)	5474(6)	66(2)
[0183] C110	8464(14)	5362(8)	6915(6)	61.1(1.8)
C111	9448(14)	4736(9)	7841(7)	61.1(1.8)
C112	11574(13)	4112(8)	7602(7)	83(2)
C113	12968(14)	4887(9)	6945(7)	89(3)
C114	11978(14)	5533(8)	6046(7)	79(2)
C115	12589(17)	3340(9)	8467(7)	86(3)

	C117	12890(20)	3986(10)	9351(9)	119(4)
	C121	13014(18)	1089(8)	9672(7)	89(3)
	C122	14802(19)	426(9)	9424(7)	97(3)
	C125	12685(18)	897(8)	10686(7)	92(3)
	C126	11010(20)	1396(10)	11370(8)	120(3)
	C129	17240(20)	-1035(13)	10401(9)	125(4)
	C203	13600(20)	-2770(11)	9150(8)	122(4)
	C204	11860(20)	-2182(12)	8803(8)	128(4)
	C205	12556(17)	-1809(7)	7762(6)	76(2)
	C207	9518(17)	-522(7)	7174(7)	74(2)
[0184]	C210	10021(19)	413(12)	5440(8)	119(4)
	C211	9220(20)	1371(13)	4705(9)	139(4)
	C212	7580(20)	2100(11)	4881(9)	120(4)
	C213	6240(20)	1853(14)	5798(9)	140(4)
	C214	6932(19)	955(11)	6566(8)	109(4)
	C215	6392(18)	2881(8)	4025(8)	89(3)
	C217	4150(20)	2895(12)	4005(12)	128(4)
	C221	5774(13)	5296(8)	3046(6)	67(2)
	C222	4032(17)	6003(9)	3258(7)	88(3)
	C225	6049(17)	5486(10)	1996(7)	85(3)
	C226	7950(20)	4947(12)	1394(8)	137(4)
	C229	1560(20)	7350(14)	2161(10)	135(5)

	C310	8800(40)	5990(30)	7269(13)	61.1(1.8)
	C311	10120(40)	5130(20)	7970(20)	61.1(1.8)
	F116	14693(9)	2969(6)	8116(5)	113.6(1.9)
	F127	11690(20)	2343(11)	11694(10)	186(5)
	F128	10358(17)	544(8)	12074(7)	167(4)
	F130	11930(40)	1550(30)	12217(15)	146(6)
	F216	7314(14)	2624(5)	3083(4)	128(2)
	F227	9000(20)	5806(11)	863(10)	185(4)
	F228	7120(20)	4280(12)	803(10)	186(4)
	F230	7580(50)	5280(40)	426(13)	164(6)
	N101	4417(12)	8743(7)	5106(5)	84(2)
	N106	7211(12)	7466(5)	5649(5)	69.1(1.8)
	N109	9914(11)	6112(6)	6243(5)	68.8(1.7)
	N123	15442(15)	-150(8)	10258(6)	101(3)
[0185]	N124	14203(16)	145(8)	11050(5)	97(3)
	N201	14385(13)	-2285(8)	7552(5)	84(2)
	N206	11472(13)	-1123(6)	7026(5)	81(2)
	N209	8876(12)	246(6)	6384(5)	72.2(1.9)
	N223	3330(13)	6535(7)	2357(6)	90(2)
	N224	4652(15)	6256(8)	1589(6)	96(3)
	O102	3733(11)	9366(6)	4197(4)	95(2)
	O108	10229(11)	7134(6)	4692(5)	95(2)
	O119	9448(14)	2217(9)	9269(8)	144(4)
	O120	11642(18)	1445(8)	7875(7)	141(3)
	O202	15122(13)	-2937(6)	8453(5)	100(2)
	O208	8566(13)	-682(7)	7987(5)	103(2)
	O219	6456(13)	4827(7)	4900(5)	101(2)
	O220	9347(12)	4432(8)	3673(6)	108(2)
	S118	11452(4)	1959(2)	8778(2)	99.0(9)
	S218	7182(3)	4449.2(1.8)	3968.6(1.5)	73.8(6)

[0186] 表5.2:键长度(埃)

	键	长度 (Å)
	C103 - C104	1.299(16)
	C104 - C105	1.335(13)
	C105 - N106	1.433(10)
	C107 - N109	1.374(10)
	C107 - O108	1.235(10)
	C110 - C111	1.503(10)
	C111 - C112	1.516(10)
	C112 - C113	1.467(13)
	C112 - C115	1.511(12)
	C113 - C114	1.484(12)
	C115 - C117	1.517(15)
	C115 - F116	1.443(11)
	C115 - S118	1.767(11)
	C121 - C122	1.363(14)
[0187]	C121 - C125	1.360(13)
	C122 - N123	1.296(12)
	C125 - C126	1.490(14)
	C126 - F127	1.333(13)
	C126 - F128	1.328(11)
	C126 - F130	1.365(16)
	C203 - C204	1.334(18)
	C204 - C205	1.459(13)
	C205 - N206	1.368(11)
	C207 - N209	1.346(12)
	C207 - O208	1.213(10)
	C210 - C211	1.452(14)
	C211 - C212	1.311(16)
	C212 - C213	1.459(16)
	C212 - C215	1.557(14)
	C213 - C214	1.416(16)

	C215 - C217	1.436(16)
	C215 - F216	1.419(12)
	C215 - S218	1.880(11)
	C221 - C222	1.355(12)
	C221 - C225	1.405(13)
	C222 - N223	1.369(12)
	C225 - C226	1.545(16)
	C226 - F227	1.327(12)
	C226 - F228	1.339(13)
	C226 - F230	1.340(16)
	C310 - C311	1.513(17)
	C311 - C112	1.536(16)
	F127 - F130	1.07(3)
	F128 - F130	1.63(3)
	F227 - F230	1.34(4)
	F228 - F230	1.23(4)
[0188]	N101 - C105	1.263(10)
	N101 - O102	1.407(9)
	N106 - C107	1.352(10)
	N109 - C110	1.483(9)
	N109 - C114	1.449(11)
	N109 - C310	1.506(16)
	N123 - C129	1.467(14)
	N123 - N124	1.347(11)
	N124 - C125	1.315(13)
	N201 - C205	1.277(12)
	N201 - O202	1.422(9)
	N206 - C207	1.388(12)
	N209 - C210	1.419(11)
	N209 - C214	1.448(12)
	N223 - C229	1.419(14)
	N223 - N224	1.345(10)
	N224 - C225	1.293(13)
	O102 - C103	1.278(12)
	O202 - C203	1.323(14)

	S118 - C121	1.763(10)
	S118 - O119	1.428(10)
[0189]	S118 - O120	1.418(9)
	S218 - C221	1.724(9)
	S218 - O219	1.419(6)
	S218 - O220	1.413(8)

[0190] 表5.3:键角(°)

	原子	角度 (°)
	C103 - C104 - C105	106.4(10)
	C103 - O102 - N101	107.6(7)
	C104 - C105 - N106	131.3(9)
	C105 - N101 - O102	104.5(7)
	C107 - N106 - C105	121.4(6)
	C107 - N109 - C110	119.4(7)
	C107 - N109 - C114	116.4(6)
	C107 - N109 - C310	120.6(12)
	C110 - C111 - C112	112.1(8)
[0191]	C110 - N109 - C310	37.3(14)
	C111 - C112 - C311	26.2(12)
	C112 - C113 - C114	114.0(8)
	C112 - C115 - C117	114.5(8)
	C112 - C115 - S118	112.1(7)
	C113 - C112 - C111	112.9(8)
	C113 - C112 - C115	115.5(8)
	C113 - C112 - C311	96.0(14)
	C114 - N109 - C110	114.7(7)
	C114 - N109 - C310	122.5(12)
	C115 - C112 - C111	116.3(8)
	C115 - C112 - C311	110.9(13)

	C117 - C115 - S118	115.0(7)
	C121 - C125 - C126	131.2(9)
	C121 - S118 - C115	106.7(5)
	C122 - C121 - S118	123.4(7)
	C122 - N123 - C129	128.0(9)
	C122 - N123 - N124	111.4(9)
	C125 - C121 - C122	107.5(9)
	C125 - C121 - S118	129.1(8)
	C125 - N124 - N123	106.5(7)
	C126 - F128 - F130	53.9(9)
	C126 - F130 - F128	51.8(9)
	C203 - C204 - C205	100.8(10)
	C203 - O202 - N201	105.2(8)
	C205 - N201 - O202	107.5(7)
[0192]	C205 - N206 - C207	124.9(7)
	C207 - N209 - C210	124.0(8)
	C207 - N209 - C214	115.2(7)
	C210 - N209 - C214	120.8(8)
	C211 - C212 - C213	119.7(10)
	C211 - C212 - C215	122.5(10)
	C212 - C211 - C210	123.9(10)
	C212 - C215 - S218	107.2(8)
	C213 - C212 - C215	112.7(11)
	C213 - C214 - N209	118.6(8)
	C214 - C213 - C212	119.4(10)
	C217 - C215 - C212	120.7(10)
	C217 - C215 - S218	109.7(8)
	C221 - C222 - N223	106.5(7)
	C221 - C225 - C226	123.8(10)
	C221 - S218 - C215	105.9(4)

	C222 - C221 - C225	104.3(8)
	C222 - C221 - S218	122.4(6)
	C222 - N223 - C229	129.2(9)
	C225 - C221 - S218	133.3(7)
	C225 - N224 - N223	104.9(7)
	C226 - F227 - F230	60.3(11)
	C226 - F230 - F227	59.3(12)
	C310 - C311 - C112	122(2)
	F116 - C115 - C112	107.3(7)
	F116 - C115 - C117	104.5(9)
	F116 - C115 - S118	101.9(6)
	F127 - C126 - C125	108.7(11)
	F127 - C126 - F130	46.7(13)
	F127 - F130 - C126	65.1(11)
	F127 - F130 - F128	112.0(16)
[0193]	F128 - C126 - C125	110.4(9)
	F128 - C126 - F127	116.0(11)
	F128 - C126 - F130	74.3(15)
	F130 - C126 - C125	107.1(14)
	F130 - F127 - C126	68.2(11)
	F216 - C215 - C212	109.5(8)
	F216 - C215 - C217	108.5(11)
	F216 - C215 - S218	98.9(6)
	F227 - C226 - C225	110.5(11)
	F227 - C226 - F228	111.6(12)
	F227 - C226 - F230	60.4(18)
	F228 - C226 - C225	104.8(11)
	F228 - C226 - F230	54.5(17)
	F228 - F230 - C226	62.7(12)
	F228 - F230 - F227	118.3(17)
	F230 - C226 - C225	105.8(16)
	F230 - F228 - C226	62.8(12)

	N101 - C105 - C104	111.4(9)
	N101 - C105 - N106	117.1(7)
	N106 - C107 - N109	117.2(6)
	N109 - C110 - C111	113.3(7)
	N109 - C114 - C113	114.8(7)
	N109 - C310 - C311	108.5(19)
	N123 - C122 - C121	106.1(8)
	N124 - C125 - C121	108.3(8)
	N124 - C125 - C126	120.5(8)
	N124 - N123 - C129	120.5(8)
	N201 - C205 - C204	111.3(9)
	N201 - C205 - N206	119.9(7)
	N206 - C205 - C204	128.7(10)
	N209 - C207 - N206	115.1(7)
	N209 - C210 - C211	116.7(9)
	N224 - C225 - C221	112.7(9)
	N224 - C225 - C226	123.1(9)
[0194]	N224 - N223 - C222	111.3(7)
	N224 - N223 - C229	119.3(9)
	O102 - C103 - C104	109.6(9)
	O108 - C107 - N106	123.4(7)
	O108 - C107 - N109	119.2(8)
	O119 - S118 - C115	106.1(5)
	O119 - S118 - C121	107.3(5)
	O120 - S118 - C115	104.7(6)
	O120 - S118 - C121	109.7(5)
	O120 - S118 - O119	121.3(7)
	O202 - C203 - C204	114.5(9)
	O208 - C207 - N206	119.7(9)
	O208 - C207 - N209	125.2(9)
	O219 - S218 - C215	106.1(5)
	O219 - S218 - C221	107.9(4)
	O220 - S218 - C215	107.1(5)
	O220 - S218 - C221	109.4(4)
	O220 - S218 - O219	119.5(5)

[0195] 表5.4: 氢坐标 ( $\times 10^4$ ) 及各向同性位移参数 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

标记	x	y	z	U(当量)
H106	6616.0	7373.0	6244.0	83.0
H10B	5157.0	9545.0	2849.0	130.0
H10C	7717.0	8041.0	3520.0	145.0
H11A	7987.0	4770.0	6548.0	73.0
H11B	7243.0	5862.0	7112.0	73.0
H11C	8523.0	4153.0	8183.0	73.0
H11D	9608.0	5314.0	8290.0	73.0
H11E	14197.0	4404.0	6730.0	106.0
H11F	13440.0	5466.0	7327.0	106.0
H11G	12894.0	6134.0	5726.0	95.0
H11H	11866.0	4972.0	5576.0	95.0
H11I	13514.0	4722.0	9116.0	179.0
H11J	13785.0	3493.0	9805.0	179.0
H11K	11548.0	4153.0	9692.0	179.0
H12B	15435.0	393.0	8785.0	117.0
H12D	17953.0	-1128.0	9763.0	188.0
H12E	16752.0	-1786.0	10707.0	188.0
H12F	18188.0	-768.0	10826.0	188.0
H206	12042.0	-1058.0	6426.0	97.0
H20B	13743.0	-3040.0	9826.0	146.0
H20C	10550.0	-2047.0	9134.0	154.0
H21E	3754.0	2093.0	4030.0	192.0
H21F	3705.0	3364.0	3399.0	192.0
H21G	3496.0	3236.0	4572.0	192.0
H22B	3430.0	6106.0	3891.0	106.0
H22D	1484.0	7565.0	1450.0	202.0
H22E	1684.0	8054.0	2466.0	202.0
H22F	304.0	6984.0	2433.0	202.0
H31A	7429.0	5689.0	7242.0	73.0
H31B	8594.0	6759.0	7508.0	73.0
H31C	10045.0	5215.0	8649.0	73.0

[0196]

[0197] 表5.5:具有键长度(埃)及角度(度°)的氢键

	D ---- H ..... A	距离 (D-H)	距离 (H..A)	距离 (D...A)	角度 (D-H..A)
	N106 - H106 ... N201	0.8600	2.2400	3.065(10)	159.00
	N206 - H206 ... N101	0.8600	2.2800	3.105(10)	161.00
	C103 - H10B ... N124	0.9300	2.5300	3.431(13)	162.00
	C104 - H10C ... O108	0.9300	2.4100	2.837(14)	108.00
	C110 - H11A ... O219	0.9700	2.4900	3.247(11)	135.00
[0198]	C110 - H11B ... N106	0.9700	2.4900	2.828(11)	100.00
	C111 - H11C ... O119	0.9700	2.5200	3.215(14)	129.00
	C113 - H11E ... F116	0.9700	2.3200	2.710(12)	103.00
	C122 - H12B ... O208	0.9300	2.5100	3.262(13)	138.00
	C129 - H12D ... O208	0.9600	2.3900	3.285(14)	155.00
	C203 - H20B ... N224	0.9300	2.5000	3.421(14)	172.00
	C204 - H20C ... O208	0.9300	2.3900	2.788(15)	106.00
	C222 - H22B ... O108	0.9300	2.5200	3.287(12)	140.00

[0199] 晶体结构的表示在图3及4中给出。这些图通过PLATON程序生成 (Spek, A.L.J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13)。

[0200] I-491形式A分子包含一个硫原子,该硫原子可利用单晶数据的分辨率确定绝对构型。Flack  $x$  参数是根据异常散射方法 (Flack, H.D.; Bernadinelli, G. Acta. Cryst. 1999, A55, 908-915) 它给出绝对结构,以便于达到足够估计标准偏差。根据理论,对于正确值(在  $3\text{esd.s}$  的内), Flack  $x$  参数的期望值为0,并且对于倒置绝对结构,该期望值为+1。尽管  $\text{esd}$  较差,但考虑构型 C115:R; C215:R 为 0.03 (4) 的结果足以证明 I-491 形式 A 的绝对构型。

[0201] 从室温下通过实验确定的形式A的晶体结构产生了仿真绕射图案(图5)。可以将实验粉末绕射图案与该理论图案进行比较,以证明晶体结构的性质。细微差异(若存在)可以通过粉末中的优先取向来解释。

[0202] I-491形式A的晶体结构通过在单晶上的X射线绕射确定,从而产生参考粉末图案。即使结构完全拆分,该物相的质量也很差,因此应对应于动力学形式。此可以通过在同步加速器粉末图案中发现的相当大的峰来确认。

[0203] 实例6.形式B的表征

[0204] 形式B的XRPD表示图案如图6B所示。

[0205] DSC热分析图(参数:在  $0.00^\circ\text{C}$  下平衡,以  $10.00^\circ\text{C}/\text{min}$  匀变到  $250.00^\circ\text{C}$ ) 显示在  $178^\circ\text{C}$  下的第一次吸热事件 ( $5.5\text{J}/\text{g}$ ) 与形式B的固-固转变为形式A相关,然后在  $193^\circ\text{C}$  发生第二次吸热事件 ( $80\text{J}/\text{g}$ ) 对应于形式A的熔化(图7)。

[0206] 通过TGA在室温至  $150^\circ\text{C}$  之间观察到质量的连续损失为  $0.6\%$  (图7)。形式B的DVS等温线证明形式B具有非吸湿性。

[0207] 同步加速器XRPD及单晶

[0208] 将I-491的粉末样品密封在  $0.8$  毫米薄壁的硼硅酸盐玻璃毛细管中,然后在欧洲同步加速器辐射设施(光束线ID22,格勒诺布尔ESRF)通过高分辨率同步加速器XRD分析 (Fitch, A.N. Mater. 科学论坛1996年, 228-231; ESRF实验注册: in971)。粉末绕射数据 ( $0.5^\circ < 2\theta < 40^\circ$ ) 在室温下以光束线ID31在透射模式下以  $0.8 \text{ \AA}$  的波长 ( $15.5\text{KeV}$ ), 及  $0.003^\circ$  的步长

来记录。为了排除由于束暴露而引起的任何降解影响并增强计数统计量,使用启用毛细管水平平移的设备进行测量,使得每个单独的数据集仅从粉末的先前未暴露区域获得(原始记录)。在将轮廓归一化并平滑背景后,将位于所得粉末图的中低角度区域中的45个非重叠峰用于晶胞测定。可以在三斜晶系晶胞中标出如图6A所示的I-491形式B的同步加速器粉末XRD图案(Boultif A.; Louër, D. J. Appl. Cryst. 1991, 24, 987-993),该晶胞的参数在下面给出,并且使用TOPAS软件通过Pawley法来细化(TOPAS 4.2: Coelho, A. A. TOPAS Academic User Manual, Brisbane, Australia, 2007; Coelho A. A. J. Appl. Crystallogr. 2003, 36, 86-95)至终RWP值9.55%。

[0209] 在乙腈/水混合物中生长的孪晶适用于X射线绕射研究。

[0210] 将通过双筒显微镜观察选择的单晶安装在Bruker Instrument APEX DUO绕射仪(Bruker AXS (2011). APEX2 Suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, U.S.A.)的测角仪头上。使用微源Cu K $\alpha$ 辐射(ImuS,  $\lambda = 1.54178\text{\AA}$ ),在室温( $T = 293\text{K}$ )下收集强度。对绕射节点的系统研究表明,该晶体属于三斜晶系,具有原始Bravais晶格。室温晶胞参数为: $a (\text{\AA}) = 11.93$ ,  $b (\text{\AA}) = 13.24$ ,  $c (\text{\AA}) = 13.51$ ,  $\alpha (^{\circ}) = 65.40$ ,  $\beta (^{\circ}) = 80.08$ , 及  $\gamma (^{\circ}) = 89.18$ 。

[0211] 考虑到I-491形式B分子中的原子数及晶胞体积,得出的结论是,该晶胞必须包含4个分子式为C<sub>16</sub> H<sub>18</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S的分子,这些分子等于1.516的计算密度。收集的反射数量为23771,其中10282个是唯一的。

[0212] 基于强度的统计分布,推导出非中心对称结构。

[0213] 通过直接方法解析结构,并使用SHELXTL (Sheldrick, G. M. Acta Crystallogr. Sect. A 2008, A64, 112-122)通过全最小二乘法在F<sub>2</sub>上细化。所有非氢原子均采用各向异性置换参数来细化;氢原子使用骑乘模型。最终协议值为R<sub>1</sub> = 0.0512(观察到的反射)及wR<sub>2</sub> = 用于10282个反射及1073个参数的0.1445(所有数据),拟合优度为1.030。

[0214] 该化合物在空间群P1中结晶(图8),该晶体的不对称单元由4个I-491形式B分子组成,因此在晶胞中存在4个分子式(图9)。在多晶型物形式C及形式D中还观察到了此相当罕见的特征,而动力学形式A由2个独立分子组成。不对称单元包含:4[C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S]。在固态中有几个CF<sub>2</sub>基及一个甲基是无序的。分子结构的检查确认所有键角及长度都在标准范围值内。

[0215] 表6给出了晶体数据、X射线实验参数及结构细化。表6.1列出了所有独立非氢原子的位置参数及其等效各向同性位移参数。键长度及角度列于表6.2及6.3。氢位置报告于表6.4。表6.5列出了所有氢键。

[0216] 表6

	标识符	形式B
	化学式	C16 H19.75 F3 N5 O4 S
	分子量	435.18
	温度	113(2)
	波长	1.54178
[0217]	晶系; 空间群	三斜; P 1
	晶胞尺寸	a = 11.9264(3) Å; $\alpha = 65.3989(14)^\circ$ b = 13.2395(4) Å; $\beta = 80.0842(15)^\circ$ c = 13.5114(4) Å; $\gamma = 89.1777(15)^\circ$
	体积	1906.89(9) Å <sup>3</sup>
	Z, 计算密度	4, 1.516 Mg/m <sup>3</sup>
	吸收系数	2.097 1/mm
	F(000)	903
	数据收集的 $\theta$ 范围	3.66°至63.25°
	极限指标	-13 ≤ h ≤ 13; -14 ≤ k ≤ 15; -15 ≤ l ≤ 15
	收集反射/独特	23771 / 10282 [R(int) = 0.0454]
[0218]	达到 $\theta$ 最大值的完整性	97.8 %
	细化方法	F <sup>2</sup> 上的全矩阵最小二乘法
	数据/约束/参数	10282 / 829 / 1073
	F <sup>2</sup> 的拟合优度	1.030
	最终R指数 [I>2西格玛(I)]	R1 = 0.0512; wR2 = 0.1329
	最终R指数 [所有数据]	R1 = 0.0626; wR2 = 0.1445
	绝对结构参数	0.011(14)
	最大差异峰及孔	0.444及-0.224 e/Å <sup>3</sup>

[0219] 表6.1:形式B的原子坐标( $\times 10^4$ )及等效各向同性位移参数( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )。U(当量)被定义为正交 $U_{ij}$ 张量的轨迹的三分之一

标记	x	y	z	U(当量)
C103	11921(3)	829(2)	5961(3)	62.0(9)
C104	10940(3)	1046(2)	6479(3)	58.0(8)
C105	10552(2)	1973(2)	5629(2)	48.9(7)
C107	8783(2)	2308(2)	6613(2)	49.5(7)
C110	6989(3)	2662(3)	7489(3)	67.7(1.0)
C111	6548(3)	3659(3)	7659(2)	72.9(1.1)
C112	6151(3)	4489(2)	6628(2)	56.6(8)
C113	7114(3)	4802(2)	5645(2)	60.3(9)
C114	7581(3)	3787(2)	5517(2)	63.8(9)
C115	5661(3)	5497(2)	6796(2)	61.8(9)
C117	6476(3)	6524(3)	6430(3)	80.5(1.0)
C121	3748(2)	6808(2)	6650(2)	52.7(8)
C122	3020(3)	6472(2)	7639(3)	57.5(8)
[0220] C125	3804(2)	7975(2)	6216(2)	50.9(7)
C126	4425(3)	8800(3)	5118(3)	69.6(1.0)
C129	1903(3)	7460(3)	8692(3)	76.2(1.1)
C203	-268(3)	6327(3)	2272(3)	67.2(1.0)
C204	759(3)	6128(2)	1853(2)	59.3(8)
C205	864(2)	4994(2)	2536(2)	46.1(7)
C207	2682(2)	4627(2)	1661(2)	45.4(7)
C210	2938(3)	2641(2)	2045(3)	55.0(8)
C211	3879(2)	1845(2)	2230(2)	49.8(7)
C212	4781(2)	2186.1(1.9)	1187(2)	42.5(6)
C213	5249(3)	3378(2)	859(3)	56.2(8)
C214	4284(3)	4147(2)	657(3)	61.9(9)
C215	5749(2)	1400(2)	1260(2)	42.3(6)
C217	6368(3)	1120(2)	2201(3)	60.0(8)
C221	6430(3)	-520(2)	918(2)	51.9(7)
C222	7019(3)	-309(2)	-124(2)	63.8(9)

	C225	6997(3)	-1390(2)	1640(2)	52.4(8)
	C226	6710(3)	-1982(3)	2870(2)	65.8(9)
	C229	8697(4)	-1115(3)	-866(3)	101.2(1.5)
	C303	-6106(3)	13417(2)	4960(3)	63.8(9)
	C304	-5195(3)	13126(3)	4440(3)	64.0(9)
	C305	-4863(2)	12164(2)	5272(2)	45.6(7)
	C307	-3072(2)	11808(2)	4352(2)	43.1(7)
	C310	-2102(3)	10165(2)	5446(2)	58.7(9)
	C311	-1392(3)	9265(2)	5259(2)	56.7(8)
	C312	-274(2)	9779(2)	4478(2)	50.7(7)
	C313	-544(3)	10601(2)	3394(2)	53.9(8)
	C314	-1201(2)	11516(2)	3563(2)	52.2(8)
	C315	626(2)	8963(2)	4405(2)	49.8(8)
	C317	1016(3)	8316(3)	5470(3)	60(1)
	C321	1367(2)	7248(2)	3761(2)	47.8(7)
	C322	2297(3)	7589(2)	2903(2)	49.6(7)
	C325	1597(2)	6143(2)	4445(2)	50.5(8)
[0221]	C326	928(3)	5334(3)	5505(3)	73.3(1.1)
	C329	4057(3)	6718(3)	2428(3)	66.3(9)
	C331	1288(17)	8043(15)	4920(20)	60(1)
	C403	5844(4)	-2278(3)	-1304(3)	85.9(1.2)
	C404	4834(3)	-2031(3)	-873(3)	69.5(1.0)
	C405	4767(3)	-894(2)	-1568(2)	48.4(7)
	C407	3088(3)	-397(2)	-617(2)	48.5(7)
	C410	1704(4)	317(3)	388(3)	90.2(1.3)
	C411	727(4)	1073(3)	246(3)	99.4(1.4)
	C412	1142(3)	2274(2)	-478(2)	58.1(8)
	C413	1756(3)	2340(3)	-1553(3)	78.9(1.2)
	C414	2734(3)	1606(3)	-1409(3)	82.1(1.2)
	C415	160(3)	3065(2)	-558(2)	54.9(8)
	C417	-1020(3)	2560(3)	-281(5)	109.2(1.4)
	C421	-809(2)	4595(2)	322(2)	44.0(7)
	C422	-1532(3)	4438(2)	1278(2)	50.0(8)
	C425	-1173(3)	5535(2)	-498(2)	52.0(8)
	C426	-735(3)	6094(3)	-1715(3)	66.4(1.0)

C429	-3198(3)	5428(3)	1769(3)	74.4(1.1)
F116	5194(2)	5168.2(1.7)	7907.4(1.5)	82.1(7)
F127	3996(2)	9798.9(1.8)	4852(2)	114.5(1.0)
F128	5508(2)	8963(2)	5149(3)	136.7(1.3)
F130	5618(15)	6187(9)	7265(9)	82.1(7)
F216	6530.0(1.4)	1874.0(1.3)	267.2(1.3)	61.3(5)
F227	7111(3)	-2978.9(1.8)	3197.2(1.8)	123.7(1.1)
F228	7163(3)	-1406(2)	3331.5(1.8)	106.9(9)
F316	1570.6(1.5)	9575.2(1.3)	3602.9(1.7)	71.4(6)
F327	1236(3)	4308(2)	5743(3)	92.4(1.1)
F328	931(3)	5670(2)	6295.5(1.9)	105.5(1.1)
F330	48(6)	4990(5)	5528(6)	116(2)
F416	310(2)	3914.7(1.7)	-1626.7(1.4)	97.8(7)
F427	-757(4)	7166(2)	-2080(2)	163.5(1.5)
F428	-1351(3)	5777(4)	-2263(2)	147.6(1.4)
N101	11243(2)	2246(2)	4686(2)	62.7(7)
N106	9585(2)	2549.4(1.7)	5658.6(1.8)	50.6(6)
[0222] N109	7910(2)	2985.5(1.8)	6534.6(1.9)	55.0(7)
N123	2693.8(1.9)	7384.3(1.8)	7779.9(1.8)	51.9(6)
N124	3149(2)	8320.8(1.7)	6889.4(1.8)	49.8(6)
N201	-43(2)	4559(2)	3320(2)	65.3(8)
N206	1743(2)	4311.8(1.7)	2498.4(1.8)	52.1(6)
N209	3372(2)	3809.6(1.7)	1634.1(1.8)	50.2(6)
N223	7848(3)	-1006.2(1.9)	9(2)	68.3(8)
N224	7859(2)	-1670.1(1.9)	1077(2)	60.6(7)
N301	-5552(2)	11892.3(1.9)	6213(2)	59.5(7)
N306	-3960(2)	11503.8(1.7)	5237.8(1.8)	47.4(6)
N309	-2233.2(1.9)	11086.6(1.6)	4421.9(1.7)	45.4(6)
N323	2983(2)	6756.8(1.7)	3085.8(1.8)	48.7(6)
N324	2565(2)	5847.0(1.8)	4020.9(1.9)	51.8(6)
N401	5658(2)	-504(2)	-2362(2)	69.6(8)
N406	3920(2)	-181.4(1.7)	-1537.5(1.7)	48.9(6)
N409	2407(2)	454.5(1.7)	-654.3(1.7)	47.8(6)
N423	-2277(2)	5224.0(1.8)	1022(2)	55.5(7)
N424	-2082(2)	5913(2)	-66(2)	59.9(7)

	O102	12118.0(1.7)	1518.2(1.6)	4896.1(1.8)	65.8(6)
	O108	8878(2)	1525.3(1.8)	7484.1(1.8)	75.2(7)
	O119	4815(2)	6496.5(1.8)	4976.1(1.7)	66.5(6)
	O120	3675(2)	4937.8(1.8)	6513(2)	79.6(7)
	O202	-784.3(1.9)	5428.7(1.7)	3136.4(1.9)	71.8(7)
	O208	2905(2)	5604.7(1.5)	1018.8(1.7)	63.7(6)
	O219	4677(2)	491(2)	266(2)	100.8(7)
	O220	4611(2)	-580.8(1.7)	2279(2)	81.4(8)
	O302	-6359.9(1.9)	12704.4(1.6)	6010.9(1.7)	67.9(7)
[0223]	O308	-3055.1(1.8)	12696.2(1.5)	3523.9(1.5)	57.0(6)
	O319	11(2)	8654.2(1.7)	2753.4(1.7)	66.5(6)
	O320	-706.5(1.7)	7270.1(1.7)	4662.3(1.9)	65.4(7)
	O402	6347(2)	-1418(2)	-2188(2)	94.3(9)
	O408	2945(2)	-1305.1(1.6)	164.3(1.7)	70.1(7)
	O419	1353.3(1.9)	4558.1(1.7)	-288(2)	74.7(8)
	O420	346.6(1.9)	3001.6(1.7)	1364.7(1.6)	62.5(6)
	S118	4411.3(6)	5904.4(5)	6122.6(6)	53.9(18)
	S218	5223.3(6)	131.2(5)	1201.3(6)	58.02(18)
	S318	189.4(6)	8002.7(5)	3840.3(5)	48.79(17)
	S418	375.2(5)	3822.5(5)	266.4(5)	44.68(16)

[0224] 表6.2:键长度(埃)

	键	长度 Å
	C103 - C104	1.348(4)
	C104 - C105	1.426(4)
	C105 - N106	1.377(4)
[0225]	C107 - N109	1.353(4)
	C107 - O108	1.224(3)
	C110 - C111	1.504(5)
	C111 - C112	1.520(4)
	C112 - C113	1.511(4)
	C112 - C115	1.536(4)

	C113 - C114	1.512(4)
	C115 - C117	1.533(5)
	C115 - F116	1.388(3)
	C115 - F130	1.306(12)
	C115 - S118	1.837(4)
	C121 - C122	1.361(4)
	C121 - C125	1.404(4)
	C122 - N123	1.342(4)
	C125 - C126	1.496(4)
	C126 - F127	1.338(4)
	C126 - F128	1.323(5)
	C203 - C204	1.329(5)
	C204 - C205	1.415(4)
	C205 - N206	1.382(4)
	C207 - N209	1.359(3)
	C207 - O208	1.222(3)
	C210 - C211	1.509(4)
[0226]	C211 - C212	1.520(3)
	C212 - C213	1.535(4)
	C212 - C215	1.531(3)
	C213 - C214	1.510(4)
	C215 - C217	1.491(4)
	C215 - F216	1.396(3)
	C215 - S218	1.838(3)
	C221 - C222	1.376(4)
	C221 - C225	1.415(4)
	C222 - N223	1.327(4)
	C225 - C226	1.490(4)
	C226 - F227	1.317(4)
	C226 - F228	1.337(5)
	C303 - C304	1.332(5)
	C304 - C305	1.410(4)
	C305 - N306	1.384(3)
	C307 - N309	1.361(3)
	C307 - O308	1.238(3)
	C310 - C311	1.533(4)

	C311 - C312	1.517(4)
	C312 - C313	1.502(4)
	C312 - C315	1.533(4)
	C313 - C314	1.509(4)
	C315 - C317	1.488(4)
	C315 - C331	1.432(15)
	C315 - F316	1.405(3)
	C315 - S318	1.852(3)
	C321 - C322	1.384(4)
	C321 - C325	1.421(4)
	C322 - N323	1.327(4)
	C325 - C326	1.480(4)
	C326 - F327	1.320(4)
	C326 - F328	1.318(5)
	C326 - F330	1.140(8)
	C403 - C404	1.343(5)
	C404 - C405	1.415(4)
[0227]	C405 - N406	1.379(4)
	C407 - N409	1.370(4)
	C407 - O408	1.215(3)
	C410 - C411	1.510(5)
	C411 - C412	1.513(5)
	C412 - C413	1.477(5)
	C412 - C415	1.547(4)
	C413 - C414	1.494(5)
	C415 - C417	1.484(5)
	C415 - F416	1.395(3)
	C415 - S418	1.831(3)
	C421 - C422	1.361(4)
	C421 - C425	1.403(4)
	C422 - N423	1.331(4)
	C425 - C426	1.492(4)
	C426 - F427	1.296(4)
	C426 - F428	1.311(6)
	F327 - F330	1.671(8)

	N101 - C105	1.303(4)
	N101 - O102	1.394(3)
	N106 - C107	1.386(3)
	N109 - C110	1.456(4)
	N109 - C114	1.459(4)
	N123 - C129	1.455(4)
	N123 - N124	1.354(3)
	N124 - C125	1.319(4)
	N201 - C205	1.319(3)
[0228]	N201 - O202	1.406(3)
	N206 - C207	1.376(3)
	N209 - C210	1.476(3)
	N209 - C214	1.467(3)
	N223 - C229	1.473(5)
	N223 - N224	1.343(3)
	N224 - C225	1.315(4)
	N301 - C305	1.300(3)
	N301 - O302	1.406(3)
	N306 - C307	1.375(3)
	N309 - C310	1.447(3)

	N309 - C314	1.471(3)
	N323 - C329	1.441(4)
	N323 - N324	1.353(3)
	N324 - C325	1.327(4)
	N401 - C405	1.307(4)
	N401 - O402	1.413(3)
	N406 - C407	1.378(3)
	N409 - C410	1.451(4)
	N409 - C414	1.450(4)
	N423 - C429	1.460(4)
	N423 - N424	1.348(3)
	N424 - C425	1.333(4)
	O102 - C103	1.325(4)
[0229]	O202 - C203	1.332(4)
	O302 - C303	1.320(4)
	O402 - C403	1.312(4)
	S118 - C121	1.747(3)
	S118 - O119	1.410(2)
	S118 - O120	1.414(2)
	S218 - C221	1.735(3)
	S218 - O219	1.422(3)
	S218 - O220	1.433(2)
	S318 - C321	1.726(3)
	S318 - O319	1.412(2)
	S318 - O320	1.428(2)
	S418 - C421	1.741(3)
	S418 - O419	1.412(2)
	S418 - O420	1.4231(19)

[0230] 表6.3:键角(°)

[0231]

原子	角度(°)
----	-------

	C103 - C104 - C105	104.0(3)
	C103 - O102 - N101	108.8(2)
	C105 - N101 - O102	106.3(2)
	C105 - N106 - C107	123.2(2)
	C107 - N109 - C110	117.3(2)
	C107 - N109 - C114	126.6(2)
	C110 - C111 - C112	110.7(3)
	C110 - N109 - C114	112.8(2)
	C111 - C112 - C115	111.6(3)
	C112 - C113 - C114	111.7(2)
	C112 - C115 - S118	109.2(2)
	C113 - C112 - C111	109.4(3)
	C113 - C112 - C115	113.4(2)
	C117 - C115 - C112	117.3(3)
	C117 - C115 - S118	109.5(2)
[0232]	C121 - C125 - C126	128.6(3)
	C121 - S118 - C115	104.25(15)
	C122 - C121 - C125	104.5(3)
	C122 - C121 - S118	124.3(2)
	C122 - N123 - C129	128.7(2)
	C122 - N123 - N124	111.0(2)
	C125 - C121 - S118	131.2(2)
	C125 - N124 - N123	105.4(2)
	C203 - C204 - C205	103.3(2)
	C203 - O202 - N201	108.0(2)
	C204 - C203 - O202	112.0(3)
	C205 - N201 - O202	104.7(2)
	C207 - N206 - C205	123.5(2)
	C207 - N209 - C210	122.3(2)
	C207 - N209 - C214	115.0(2)
	C210 - C211 - C212	110.7(2)
	C211 - C212 - C213	108.5(2)

	C211 - C212 - C215	115.20(19)
	C212 - C215 - S218	109.47(18)
	C214 - C213 - C212	109.2(2)
	C214 - N209 - C210	112.8(2)
	C215 - C212 - C213	111.1(2)
	C217 - C215 - C212	117.2(2)
	C217 - C215 - S218	111.00(18)
	C221 - C225 - C226	128.4(3)
	C221 - S218 - C215	105.78(13)
	C222 - C221 - C225	104.5(3)
	C222 - C221 - S218	125.1(2)
	C222 - N223 - C229	127.2(3)
	C222 - N223 - N224	113.0(2)
	C225 - C221 - S218	130.4(2)
	C225 - N224 - N223	105.2(2)
	C303 - C304 - C305	104.3(3)
	C303 - O302 - N301	108.3(2)
[0233]	C305 - N301 - O302	105.5(2)
	C307 - N306 - C305	122.9(2)
	C307 - N309 - C310	123.1(2)
	C307 - N309 - C314	115.91(18)
	C310 - N309 - C314	116.4(2)
	C311 - C312 - C315	116.0(2)
	C312 - C311 - C310	110.4(2)
	C312 - C313 - C314	109.8(3)
	C312 - C315 - S318	113.7(2)
	C313 - C312 - C311	108.0(2)
	C313 - C312 - C315	115.9(2)
	C317 - C315 - C312	113.5(3)
	C317 - C315 - S318	109.8(2)
	C321 - C325 - C326	129.6(3)
	C321 - S318 - C315	104.53(14)
	C322 - C321 - C325	103.2(2)
	C322 - C321 - S318	125.47(19)
	C322 - N323 - C329	128.7(2)

	C322 - N323 - N324	112.2(2)
	C325 - C321 - S318	131.1(2)
	C325 - N324 - N323	105.0(2)
	C326 - F327 - F330	42.8(3)
	C326 - F330 - F327	51.9(4)
	C331 - C315 - C312	150.7(11)
	C331 - C315 - C317	38.2(12)
	C331 - C315 - S318	80.4(12)
	C403 - C404 - C405	103.4(3)
	C403 - O402 - N401	108.7(2)
	C405 - N401 - O402	104.6(2)
	C407 - N406 - C405	123.0(2)
	C407 - N409 - C410	115.9(2)
	C407 - N409 - C414	122.6(2)
	C410 - C411 - C412	111.3(3)
	C411 - C412 - C415	111.6(3)
	C412 - C413 - C414	111.4(3)
[0234]	C412 - C415 - S418	107.0(2)
	C413 - C412 - C411	108.1(3)
	C413 - C412 - C415	114.7(2)
	C414 - N409 - C410	113.8(3)
	C417 - C415 - C412	117.0(3)
	C417 - C415 - S418	112.6(3)
	C421 - C425 - C426	130.2(3)
	C421 - S418 - C415	107.68(14)
	C422 - C421 - C425	105.1(2)
	C422 - C421 - S418	123.6(2)
	C422 - N423 - C429	128.0(2)
	C422 - N423 - N424	112.4(2)
	C425 - C421 - S418	131.0(2)
	C425 - N424 - N423	104.7(2)
	F116 - C115 - C112	109.1(2)
	F116 - C115 - C117	107.9(3)
	F116 - C115 - S118	102.8(2)
	F127 - C126 - C125	110.7(3)

	F128 - C126 - C125	111.2(3)
	F128 - C126 - F127	105.0(3)
	F130 - C115 - C112	151.1(8)
	F130 - C115 - C117	54.2(7)
	F130 - C115 - F116	58.2(5)
	F130 - C115 - S118	99.3(8)
	F216 - C215 - C212	107.47(18)
	F216 - C215 - C217	109.0(2)
	F216 - C215 - S218	101.48(17)
	F227 - C226 - C225	109.7(3)
	F227 - C226 - F228	109.5(3)
	F228 - C226 - C225	110.2(3)
	F316 - C315 - C312	108.1(2)
	F316 - C315 - C317	108.8(2)
	F316 - C315 - C331	92.7(9)
	F316 - C315 - S318	102.3(2)
	F327 - C326 - C325	111.8(3)
[0235]	F328 - C326 - C325	110.6(3)
	F328 - C326 - F327	114.9(3)
	F330 - C326 - C325	119.9(5)
	F330 - C326 - F327	85.2(5)
	F330 - C326 - F328	112.3(5)
	F416 - C415 - C412	109.4(2)
	F416 - C415 - C417	107.8(3)
	F416 - C415 - S418	102.1(2)
	F427 - C426 - C425	111.1(3)
	F427 - C426 - F428	107.6(4)
	F428 - C426 - C425	111.4(3)
	N101 - C105 - C104	110.5(2)
	N101 - C105 - N106	118.7(2)
	N106 - C105 - C104	130.7(2)
	N109 - C107 - N106	116.8(2)
	N109 - C110 - C111	111.4(2)
	N109 - C114 - C113	111.8(3)
	N123 - C122 - C121	107.9(2)

	N124 - C125 - C121	111.1(2)
	N124 - C125 - C126	120.1(2)
	N124 - N123 - C129	120.2(2)
	N201 - C205 - C204	111.9(2)
	N201 - C205 - N206	117.7(2)
	N206 - C205 - C204	130.4(2)
	N209 - C207 - N206	116.5(2)
	N209 - C210 - C211	112.5(2)
	N209 - C214 - C213	111.9(2)
	N223 - C222 - C221	106.6(3)
	N224 - C225 - C221	110.7(2)
	N224 - C225 - C226	120.8(3)
	N224 - N223 - C229	119.8(3)
	N301 - C305 - C304	111.1(2)
	N301 - C305 - N306	117.8(2)
	N306 - C305 - C304	131.1(2)
	N309 - C307 - N306	117.2(2)
[0236]	N309 - C310 - C311	112.7(2)
	N309 - C314 - C313	112.6(2)
	N323 - C322 - C321	108.2(2)
	N324 - C325 - C321	111.4(2)
	N324 - C325 - C326	118.9(2)
	N324 - N323 - C329	119.1(2)
	N401 - C405 - C404	111.9(3)
	N401 - C405 - N406	117.9(2)
	N406 - C405 - C404	130.2(3)
	N409 - C407 - N406	116.2(2)
	N409 - C410 - C411	113.1(3)
	N409 - C414 - C413	113.4(3)
	N423 - C422 - C421	107.2(2)
	N424 - C425 - C421	110.6(2)
	N424 - C425 - C426	119.1(3)
	N424 - N423 - C429	119.5(2)
	O102 - C103 - C104	110.4(3)
	O108 - C107 - N106	121.0(3)

	O108 - C107 - N109	122.2(2)
	O119 - S118 - C115	107.52(14)
	O119 - S118 - C121	109.34(13)
	O119 - S118 - O120	119.64(17)
	O120 - S118 - C115	107.15(15)
	O120 - S118 - C121	107.86(14)
	O208 - C207 - N206	120.9(2)
	O208 - C207 - N209	122.5(2)
	O219 - S218 - C215	106.31(13)
	O219 - S218 - C221	107.44(16)
	O219 - S218 - O220	120.37(17)
	O220 - S218 - C215	108.06(14)
	O220 - S218 - C221	108.01(13)
	O302 - C303 - C304	110.8(3)
[0237]	O308 - C307 - N306	120.8(2)
	O308 - C307 - N309	122.0(2)
	O319 - S318 - C315	107.69(13)
	O319 - S318 - C321	108.22(13)
	O319 - S318 - O320	120.68(15)
	O320 - S318 - C315	106.01(14)
	O320 - S318 - C321	108.57(12)
	O402 - C403 - C404	111.4(3)
	O408 - C407 - N406	121.7(3)
	O408 - C407 - N409	122.1(2)
	O419 - S418 - C415	107.83(15)
	O419 - S418 - C421	109.03(13)
	O419 - S418 - O420	119.38(16)
	O420 - S418 - C415	106.15(13)
	O420 - S418 - C421	106.25(12)

[0238] 表6.4: 氢坐标 ( $\times 10^4$ ) 及各向同性位移参数 ( $\text{\AA} \times 10^2$ )

标记	x	y	z	U( 当量 )
H10B	12404.0	262.0	6311.0	74.0
H10C	10589.0	668.0	7235.0	70.0
H10D	9471.0	3098.0	5041.0	61.0
H11A	7268.0	2146.0	8160.0	81.0
H11B	6358.0	2264.0	7379.0	81.0
H11C	7160.0	4021.0	7833.0	87.0
H11D	5905.0	3416.0	8294.0	87.0
[0239] H11E	5522.0	4103.0	6488.0	68.0
H11F	7734.0	5225.0	5739.0	72.0
H11G	6834.0	5290.0	4964.0	72.0
H11H	6996.0	3427.0	5311.0	77.0
H11I	8254.0	4021.0	4911.0	77.0
H11J	7028.0	6357.0	6929.0	121.0
H11K	6040.0	7148.0	6455.0	121.0
H11L	6883.0	6722.0	5673.0	121.0
H12A	1732.0	6717.0	9302.0	114.0
H12B	2784.0	5724.0	8139.0	69.0

---

	H12C	1196.0	7760.0	8440.0	114.0
	H12D	4372.0	8534.0	4533.0	83.0
	H12E	2248.0	7953.0	8948.0	114.0
	H20B	-594.0	7026.0	1990.0	81.0
	H20C	1293.0	6627.0	1240.0	71.0
	H20D	1699.0	3640.0	3039.0	62.0
	H21A	2520.0	2569.0	1503.0	66.0
[0240]	H21B	2394.0	2436.0	2750.0	66.0
	H21C	3555.0	1083.0	2443.0	60.0
	H21D	4234.0	1837.0	2844.0	60.0
	H21E	4390.0	2205.0	583.0	51.0
	H21F	5604.0	3406.0	1459.0	67.0
	H21G	5839.0	3618.0	180.0	67.0
	H21H	4583.0	4914.0	456.0	74.0
	H21I	3966.0	4150.0	26.0	74.0

---

	H21J	6663.0	1808.0	2199.0	90.0
	H21K	7004.0	666.0	2123.0	90.0
	H21L	5844.0	703.0	2901.0	90.0
	H22A	8634.0	-514.0	-1584.0	152.0
	H22B	6863.0	232.0	-806.0	77.0
	H22C	8557.0	-1835.0	-882.0	152.0
	H22D	5862.0	-2060.0	3108.0	79.0
	H22E	9465.0	-1068.0	-715.0	152.0
[0241]	H30B	-6518.0	14052.0	4621.0	77.0
	H30C	-4848.0	13484.0	3682.0	77.0
	H30D	-3954.0	10861.0	5808.0	57.0
	H31A	-2866.0	9829.0	5877.0	70.0
	H31B	-1730.0	10449.0	5890.0	70.0
	H31C	-1237.0	8708.0	5976.0	68.0
	H31D	-1827.0	8879.0	4942.0	68.0
	H31E	68.0	10238.0	4794.0	61.0
	H31F	-1002.0	10218.0	3092.0	65.0

---

	H31G	173.0	10923.0	2855.0	65.0
	H31H	-700.0	11953.0	3776.0	63.0
	H31I	-1421.0	12023.0	2856.0	63.0
	H31J	1218.0	8824.0	5779.0	90.0
	H31K	1684.0	7919.0	5340.0	90.0
	H31L	401.0	7778.0	5992.0	90.0
	H32A	4189.0	7390.0	1730.0	99.0
	H32B	2423.0	8296.0	2288.0	59.0
[0242]	H32C	4037.0	6060.0	2272.0	99.0
	H32D	4674.0	6678.0	2835.0	99.0
	H33A	2076.0	8199.0	4517.0	90.0
	H33B	963.0	7369.0	4921.0	90.0
	H33C	1279.0	7931.0	5690.0	90.0
	H40B	6155.0	-2984.0	-1008.0	103.0
	H40C	4294.0	-2506.0	-250.0	83.0
	H40D	3910.0	439.0	-2133.0	59.0
	H41A	2187.0	468.0	845.0	108.0
	H41B	1393.0	-466.0	794.0	108.0

	H41C	337.0	1007.0	981.0	119.0
	H41D	169.0	838.0	-93.0	119.0
	H41E	1709.0	2482.0	-118.0	70.0
	H41F	2043.0	3120.0	-2036.0	95.0
	H41G	1222.0	2115.0	-1921.0	95.0
	H41H	3094.0	1640.0	-2140.0	99.0
	H41I	3311.0	1895.0	-1128.0	99.0
[0243]	H41J	-1091.0	2161.0	-739.0	164.0
	H41K	-1560.0	3148.0	-423.0	164.0
	H41L	-1188.0	2039.0	503.0	164.0
	H42A	-3935.0	5259.0	1625.0	112.0
	H42B	-1509.0	3873.0	1994.0	60.0
	H42C	-3139.0	6210.0	1645.0	112.0
	H42D	69.0	5899.0	-1870.0	80.0
	H42E	-3138.0	4951.0	2537.0	112.0

[0244] 表6.5:具有键长度(Å)及角度(°)的氢键

D --- H ..... A	距离 (D-H)	距离 (H..A)	距离 (D...A)	角度 (D-H..A)
N106 - H10D ... N201	0.8800	2.3000	3.132(3)	157.00
N206 - H20D ... N101	0.8800	2.2000	3.047(3)	161.00
N306 - H30D ... N401	0.8800	2.3500	3.184(3)	159.00
N406 - H40D ... N301	0.8800	2.2500	3.101(3)	162.00
C103 - H10B ... N124	0.9500	2.5500	3.431(4)	154.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.3600	2.796(4)	107.00
C110 - H11A ... O108	0.9900	2.2700	2.692(5)	104.00
C112 - H11E ... O120	1.0000	2.4500	3.021(4)	116.00
C113 - H11G ... F227	0.9900	2.5000	3.389(3)	149.00
C114 - H11I ... O202	0.9900	2.4400	3.319(4)	148.00
C114 - H11I ... N106	0.9900	2.4800	2.867(4)	103.00
C114 - H11I ... N201	0.9900	2.5500	3.542(4)	177.00
C117 - H11J ... F428	0.9800	2.3500	3.296(5)	163.00
C117 - H11K ... F128	0.9800	2.4700	3.269(5)	138.00
C122 - H12B ... O419	0.9500	2.4300	3.246(4)	144.00
C126 - H12D ... O119	1.0000	2.5800	3.157(5)	117.00
[0245] C129 - H12E ... O408	0.9800	2.4900	3.434(5)	162.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.6100	3.484(5)	153.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.3800	2.812(4)	107.00
C210 - H21B ... O102	0.9900	2.6000	3.462(4)	146.00
C210 - H21B ... N206	0.9900	2.4900	2.835(4)	100.00
C211 - H21C ... O220	0.9900	2.5900	3.293(4)	128.00
C212 - H21E ... O219	1.0000	2.4900	2.998(4)	111.00
C213 - H21G ... F216	0.9900	2.4000	2.785(4)	102.00
C217 - H21J ... O308	0.9800	2.5800	3.405(4)	141.00
C229 - H22A ... O108	0.9800	2.4500	3.256(5)	139.00
C229 - H22C ... F427	0.9800	2.5200	3.315(5)	139.00
C226 - H22D ... O119	1.0000	2.5600	3.226(4)	124.00
C226 - H22D ... O220	1.0000	2.4500	3.109(4)	123.00
C303 - H30B ... N324	0.9500	2.4800	3.409(4)	167.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.3800	2.798(4)	106.00
C310 - H31A ... O402	0.9900	2.4600	3.245(4)	136.00
C310 - H31A ... N401	0.9900	2.5800	3.443(4)	145.00
C313 - H31F ... O319	0.9900	2.5500	3.073(4)	113.00

	C313 - H31G ... F316	0.9900	2.4400	2.848(4)	104.00
	C314 - H31I ... O308	0.9900	2.3300	2.685(3)	100.00
	C314 - H31I ... O420	0.9900	2.5700	3.074(3)	111.00
	C317 - H31L ... F427	0.9800	2.5300	3.352(5)	142.00
[0246]	C329 - H32C ... O208	0.9800	2.5900	3.314(5)	131.00
	C404 - H40C ... O408	0.9500	2.4100	2.817(4)	106.00
	C414 - H41H ... O302	0.9900	2.2800	3.156(4)	147.00
	C414 - H41H ... N301	0.9900	2.4100	3.375(4)	163.00
	C422 - H42B ... O308	0.9500	2.4900	3.197(3)	131.00
	C426 - H42D ... F416	1.0000	2.5300	3.091(5)	115.00

[0247] 晶体结构的表示在图8及9中给出。这些图是通过PLATON程序生成 (Spek, A.L.J. Appl. Cryst. 2003 36, 7-13)。

[0248] I-491分子含有一个硫原子,该硫原子可利用高分辨率数据收集来确定绝对构型。Flack  $x$  参数是根据异常散射方法来计算。它给出绝对结构,以便于达到足够估计标准偏差。根据理论,对于正确值(在3 $\sigma$ 的范围内),Flack  $x$  参数的期望值为0,并且对于倒置绝对结构,该期望值为+1。考虑构型C315:R;C215:R;C415:R;C115:R为0.011 (14)的结果,其清楚地证明了形式B晶体结构中的I-491的此绝对构型。

[0249] 从室温下通过实验确定的形式B的晶体结构产生了仿真绕射图案(图10)。可以将实验粉末绕射图案与该理论图案进行比较,以证明晶体结构的性质。细微差异(若存在)可以通过粉末中的优先取向来解释。

[0250] I-491形式B的晶体结构通过单晶X射线绕射确定,从而产生参考粉末图案。即使所用的样品是从孪晶体中分离出来的,其结构也是高质量的;因此代表形式B的确定晶体结构。

[0251] 实例7. 形式C的表征

[0252] 在80°C下在乙腈/水中,形式(A+ $\epsilon$ D)与B之间相互转化制浆获得的固体通过XRPD分析(获取参数:类型=2Th/Th锁定;开始=2.00°;结束=40.05°;步进=0.03°;步长=89.s;温度=25°C(室温);开始时间=2749s;2 $\theta$ =2.00;并且操作=Y坐标加1000)。发现它是结晶的并且对应于形式C+痕量的A及B。

[0253] DSC热分析图(参数:在0.00°C下平衡,以10.00°C/min匀变到250.00°C)显示在186°C下的第一次吸热事件(40.7J/g)与形式C的熔化对应,然后在190°C发生第二次吸热事件(31J/g)对应于形式A的熔化(图11)。通过TGA在室温至150°C之间观察到质量的连续损失为0.9%(图11)。

[0254] 单晶

[0255] 缓慢蒸发MeCN/H<sub>2</sub>O混合物可提供适用于X射线绕射研究的极少晶体。[3]

[0256] 在同一制剂中发现第二单晶并且通过双筒显微镜观察选择以便安装在Bruker Instrument APEX DUO绕射仪(Bruker AXS(2011).APEX2 suite V 2011.2-0.Madison, Wisconsin,U.S.A.)的测角仪头上。也在低温(T=113K)下,借助于石墨单色Cu K $\alpha$ 辐射( $\lambda$  = 1.54178 Å)来收集强度。对绕射节点的系统研究表明,第二晶体属于单斜晶系,具有原始

Bravais晶格。称为C的相的晶胞参数为： $a(\text{Å}) = 14.47$   $b(\text{Å}) = 17.28$   $c(\text{Å}) = 16.11$   $\alpha(^{\circ}) = 90.00$   $\beta(^{\circ}) = 109.85$   $\gamma(^{\circ}) = 90.00$

[0257] 考虑到I-491分子中的原子数及晶胞体积，得出的结论是，该晶胞必须包含8个分子式为C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S的分子，这些分子等于1.527的计算密度。收集的反射数量为63621，其中13312个是唯一的。

[0258] 由于沿单斜轴存在独特系统性灭绝，明确确定了空间群。

[0259] 形式C的晶体结构使用SIR软件(Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Cavalli, A. J. Appl. Crystallogr. 1994, 27, 435-436)通过直接法解析并且使用SHELXTL(Sheldrick, G. M. Acta Crystallogr. Sect. A 2008, A64, 112-122)通过全最小二乘法在F<sub>2</sub>上细化。所有非氢原子均采用各向异性置换参数来细化；氢原子使用骑乘模型。最终协议值为R<sub>1</sub> = 0.0284(观察到的反射)及wR<sub>2</sub> = 用于13312个反射及1070个参数的0.0847(所有数据)，拟合优度为1.044。

[0260] 形式C的晶体结构(图12A)中的化合物在空间群P 2<sub>1</sub>中结晶，该晶体的不对称单元由4个I-491分子组成，因此在晶胞中存在8个分子式。未发现其他分子，如有机物或水。不对称单元包含：4(C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S)。分子结构的检查确认所有键角及长度都在标准范围内。两个分子显示出无序的CF<sub>2</sub>基团。

[0261] 表7给出了形式C的晶体数据、X射线实验参数及结构细化。表7.1列出了所有独立非氢原子的位置参数及其等效各向同性位移参数。键长度及角度列于表7.2及7.3。氢位置报告于表7.4。表7.5列出了所有氢键。

[0262] 表7

标识符	形式C
化学式	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
分子量	435.43
温度	113(2)
波长	1.54178
晶系; 空间群	单斜 ; P 21
晶胞尺寸	a = 14.4653(2) Å; α = 90.00 ° b = 17.2765(2)Å; β = 109.8534(5)° C = 16.1121(2)Å; γ = 90.00°
体积	3787.25(8)Å <sup>3</sup>
[0263] Z, 计算密度	8, 1.527 Mg/m <sup>3</sup>
吸收系数	2.112 1/mm
F(000)	1808
数据收集的θ范围	2.92°至67.38°
极限指标	-17 ≤ h ≤ 17; -20 ≤ k ≤ 20; -17 ≤ l ≤ 18
收集反射/独特	63621 / 13312 [R(int) = 0.0315]
达到θ最大值的完整性	99.2 %
细化方法	F <sup>2</sup> 上的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	13312 / 780 / 1070
F <sup>2</sup> 的拟合优度	1.044
[0264] 最终R指数 [I>2西格玛(I)]	R1 = 0.0284; wR2 = 0.0840
最终R指数 [所有数据]	R1 = 0.0290; wR2 = 0.0847
绝对结构参数	0.031(6)
最大差异峰及孔	0.393及-0.312 e/Å <sup>3</sup>

[0265] 表7.1:原子坐标(x 10<sup>4</sup>)及等效各向同性位移参数(Å<sup>2</sup>×10<sup>3</sup>)。

标记	x	y	z	U(当量)
C103	-1292.1(1.2)	6427.4(1.1)	-654.8(1.1)	24.1(4)
C104	-1022.0(1.2)	6241.9(1.0)	203.2(1.1)	22.8(3)
C105	-1.0(1.1)	6087.7(9)	443.6(1.1)	17.4(3)
C107	427.0(1.1)	5716.1(9)	1984.2(1.0)	17.7(3)
C110	946.2(1.1)	5441.2(1.0)	3538.5(1.1)	21.3(3)
C111	1852.9(1.2)	5146.7(1.0)	4264.7(1.1)	21.6(3)
C112	2642.5(1.1)	5778.6(9)	4553.9(1.0)	18.3(3)
C113	2904.2(1.2)	6011.3(1.0)	3739.9(1.1)	21.4(3)
[0266] C114	1985.9(1.2)	6275.9(1.0)	2996.0(1.1)	21.7(3)
C115	3517.9(1.2)	5508.5(9)	5350.9(1.1)	18.2(3)
C117	4184.3(1.2)	4910.4(1.0)	5174.8(1.2)	24.4(3)
C121	5028.0(1.1)	6002.4(9)	6926.3(1.0)	17.8(3)
C122	4782.0(1.2)	5833.2(1.0)	7670.0(1.1)	21.2(3)
C125	6030.7(1.2)	5806.5(1.0)	7172.6(1.1)	18.7(3)
C126	6724.1(1.2)	5850.9(1.1)	6648.8(1.1)	24.1(4)
C129	5726.4(1.3)	5278.3(1.2)	9158.6(1.1)	27.4(4)
C203	11821.6(1.3)	8202.4(1.5)	16717.4(1.2)	37.3(5)
C204	11467.9(1.2)	8072.3(1.4)	15841.5(1.1)	30.5(4)
C205	10465.7(1.1)	8308.1(1.0)	15603.2(1.0)	18.0(3)

	C207	9884.4(1.1)	8091.6(9)	14021.8(1.0)	16.5(3)
	C210	9128.7(1.1)	7622.8(1.0)	12536.2(1.0)	21.4(3)
	C211	8438.3(1.1)	7923.1(1.1)	11659.1(1.0)	21.6(3)
	C212	7375.1(1.1)	7955.2(1.0)	11667.3(1.0)	18.5(3)
	C213	7368.2(1.1)	8489.8(1.1)	12419.2(1.0)	21.5(3)
	C214	8078.9(1.1)	8195.3(1.1)	13298.8(1.0)	21.0(3)
	C215	6626.7(1.1)	8231.3(1.0)	10788(1)	18.8(3)
	C217	6920.7(1.4)	8916.7(1.1)	10357.9(1.1)	27.5(4)
	C221	5435.4(1.2)	7763.6(1.0)	9080.5(1.0)	21.2(3)
	C222	5690.9(1.1)	8020.2(1.1)	8372.1(1.1)	22.7(3)
	C225	4431.3(1.1)	7933.9(1.0)	8857.7(1.0)	19.9(3)
	C226	3753.8(1.2)	7806.2(1.1)	9371.4(1.1)	24.5(4)
	C229	4756.3(1.4)	8640.3(1.3)	6931.3(1.2)	33.5(4)
	C303	-3768.2(1.1)	7826.6(1.0)	-5144.7(1.1)	20.4(3)
	C304	-3394.5(1.1)	7815.0(9)	-4256.1(1.1)	19.3(3)
	C305	-2417.7(1.1)	8086.7(9)	-4068.2(1.0)	15.5(3)
[0267]	C307	-1878.8(1.1)	8303.4(1.0)	-2494.6(1.0)	19.7(3)
	C310	-1304.2(1.2)	8818.7(1.2)	-1027.1(1.1)	25.7(4)
	C311	-521.7(1.2)	8694.3(1.2)	-129.8(1.1)	25.3(4)
	C312	499.7(1.2)	8883.7(1.0)	-172.9(1.0)	18.9(3)
	C313	683.2(1.1)	8344.7(1.0)	-851.7(1.0)	21.1(3)
	C314	-86.3(1.1)	8480.6(1.0)	-1760(1)	19.7(3)
	C315	1329.2(1.2)	8936.6(1.0)	725.6(1.0)	19.9(3)
	C317	1106.2(1.3)	9483.8(1.0)	1368.0(1.1)	25.5(4)
	C321	2550.6(1.2)	8191.6(1.0)	2288.3(1.1)	20.4(3)
	C322	2323.5(1.1)	8255.3(9)	3053.5(1.1)	18.6(3)
	C325	3575.6(1.2)	8256.5(1.1)	2559.0(1.1)	23.2(3)
	C326	4255.8(1.4)	8225.0(1.4)	2037.0(1.3)	34.9(4)
	C329	3344.6(1.4)	8421.8(1.2)	4642.3(1.1)	28.9(4)
	C403	14210.2(1.4)	5776.4(1.6)	11540.8(1.3)	39.0(5)
	C404	13958.7(1.2)	5896.1(1.2)	10670.8(1.2)	27.8(4)
	C405	12916.7(1.2)	5870.8(1.0)	10368.5(1.1)	19.8(3)
	C407	12504.7(1.2)	5872.2(1.0)	8787.8(1.1)	20.7(3)
	C410	12034.8(1.3)	5728.5(1.3)	7217.3(1.2)	29.9(4)

	C411	11182.1(1.3)	5318.6(1.2)	6525.7(1.2)	29.2(4)
	C412	10268.0(1.2)	5834.5(1.0)	6257.0(1.1)	21.1(3)
	C413	10009.5(1.2)	6021.7(1.1)	7080.2(1.1)	24.1(4)
	C414	10881.7(1.3)	6390.8(1.1)	7797.0(1.1)	25.0(4)
	C415	9437.1(1.2)	5446.1(9)	5498.3(1.1)	19.4(3)
	C417	8825.9(1.3)	4848.9(1.0)	5745.6(1.3)	26.7(4)
	C421	7916.0(1.3)	5760.7(1.0)	3855.0(1.1)	23.7(3)
	C422	8179.4(1.3)	5528.8(1.0)	3145.1(1.2)	25.0(4)
	C425	6892.9(1.2)	5644.5(1.0)	3592.4(1.1)	23.3(4)
	C426	6206.4(1.4)	5799.8(1.2)	4092.4(1.2)	30.3(4)
	C429	7233.5(1.4)	5011.0(1.5)	1646.1(1.2)	36.5(5)
	F116	3140.8(6)	5211.0(6)	5980.8(6)	22.3(2)
	F127	7031.0(1.1)	5118.5(8)	6555.6(1.1)	46.9(4)
	F128	7549.6(9)	6226.2(1.1)	7122.2(8)	47.8(4)
	F216	5744.9(7)	8404.9(6)	10916.1(6)	25.9(2)
	F227	3633.1(8)	8485.8(7)	9754.8(7)	32.4(2)
	F228	2851.6(7)	7606.6(8)	8813.4(8)	36.7(3)
[0268]	F316	2164.3(7)	9201.2(7)	569.4(7)	29.7(2)
	F327	4872.3(1.1)	7615.4(9)	2291.3(1.1)	60.4(4)
	F328	4843.9(9)	8859.1(8)	2219.7(9)	45.5(3)
	F418	9852.5(7)	5106.7(6)	4916.2(7)	25.7(2)
	F427	5265.4(1.1)	5791.2(1.8)	3554.9(1.0)	67.0(7)
	F428	6291.1(1.1)	5223.1(9)	4678.2(1.0)	40.9(4)
	F527	5551(6)	6303(8)	3616(6)	67.0(7)
	F528	5681(6)	5154(4)	4146(5)	40.9(4)
	F627	6386(13)	6152(11)	5903(9)	46.9(4)
	F628	6591(13)	5264(11)	6085(12)	47.8(4)
	N101	311.4(9)	6166.1(9)	-230.0(9)	20.5(3)
	N106	679.2(1.0)	5897.7(8)	1256.8(9)	18.4(3)
	N109	1204.5(9)	5685.5(8)	2769.0(9)	19.3(3)
	N123	5603.2(1.0)	5567.0(8)	8278.3(9)	19.6(3)
	N124	6381.9(1.0)	5548.1(9)	7990.8(9)	21.8(3)
	N201	10244.4(1.0)	8539.6(9)	16291.2(9)	24.4(3)
	N206	9733.9(9)	8314.2(8)	14787.8(8)	16.3(3)
	N209	9073.2(9)	8099.8(8)	13272.3(9)	18.2(3)
	N223	4873.3(1.0)	8310.3(1.0)	7791.6(9)	23.4(3)

	N224	4091.3(1.0)	8264.3(9)	8070.9(9)	23.7(3)
	N301	-2228.9(9)	8252.7(8)	-4793.8(9)	19.1(3)
	N306	-1671.1(9)	8189.4(8)	-3265.2(9)	18.8(3)
	N309	-1086.4(1.0)	8409.2(8)	-1740.2(9)	19.5(3)
	N323	3177(1)	8344.2(8)	3707.7(9)	19.3(3)
	N324	3960.2(1.0)	8348.1(9)	3430.5(9)	23.8(3)
	N401	12579.6(1.0)	5732.6(1.0)	11014.9(1.0)	28.4(3)
	N406	12246.5(1.0)	5971.9(8)	9529.0(9)	20.5(3)
	N409	11757.3(1.0)	5907.5(9)	7991.4(1.0)	23.6(3)
	N423	7350(1)	5291.6(9)	2527.1(9)	23.8(3)
	N424	6551.6(1.0)	5355(1)	2779.2(9)	24.7(3)
	O102	-529.8(8)	6392.1(7)	-948.1(7)	22.7(2)
	O108	-419.9(8)	5551.9(7)	1924.9(8)	25.1(3)
	O119	3539.5(9)	6863.0(7)	6131.8(8)	28.1(3)
	O120	4789.1(9)	6639.8(7)	5417.2(8)	27.0(3)
[0269]	O202	11130.4(8)	8479.8(9)	17017.5(8)	30.7(3)
	O208	10713.3(8)	7939.3(7)	14007.2(7)	21.1(2)
	O219	7127.9(9)	7168.2(9)	9831.7(8)	32.4(3)
	O220	5803(1)	6847.3(8)	10419.9(8)	32.0(3)
	O302	-3103.3(8)	8079.9(7)	-5493.6(7)	21.1(2)
	O308	-2724.0(8)	8301.4(9)	-2496.8(8)	31.1(3)
	O319	2186.0(1.1)	7564.4(9)	768.3(9)	40.7(4)
	O320	836.2(1.0)	7681.9(8)	1396.4(9)	33.9(3)
	O402	13415.6(9)	5671.7(1.1)	11779.5(9)	41.9(4)
	O408	13351.4(9)	5710.9(9)	8841.9(8)	30.1(3)
	O419	8066.3(1.2)	6505.0(9)	5282.8(1.0)	46.9(4)
	O420	9320.3(1.3)	6703.3(9)	4561(1)	52.0(5)
	S118	4221.8(3)	6355.1(2)	5934.7(2)	18.75(8)
	S218	6278.2(3)	7397.4(2)	10036.8(2)	20.93(8)
	S318	1692.8(3)	7992.5(2)	1253.8(3)	23.31(9)
	S418	8673.2(3)	6207.0(2)	4814.5(3)	28.64(1)

[0270] 表7.2:键长度(Å)

	键	长度 Å
	C103 - C104	1.342(3)
	C104 - C105	1.419(2)
	C105 - N106	1.385(2)
	C107 - N109	1.379(2)
	C107 - O108	1.229(2)
	C110 - C111	1.519(2)
	C111 - C112	1.534(2)
	C112 - C113	1.537(2)
	C112 - C115	1.538(2)
	C113 - C114	1.526(2)
	C115 - C117	1.504(2)
	C115 - F116	1.4027(18)
	C115 - S118	1.8466(16)
	C121 - C122	1.392(2)
	C121 - C125	1.409(2)
[0271]	C122 - N123	1.339(2)
	C125 - C126	1.516(2)
	C126 - F127	1.366(2)
	C126 - F128	1.345(2)
	C126 - F627	1.246(12)
	C126 - F628	1.331(13)
	C203 - C204	1.347(3)
	C204 - C205	1.427(2)
	C205 - N206	1.379(2)
	C207 - N209	1.369(2)
	C207 - O208	1.236(2)
	C210 - C211	1.518(2)
	C211 - C212	1.543(2)
	C212 - C213	1.526(2)
	C212 - C215	1.538(2)
	C213 - C214	1.528(2)
	C215 - C217	1.504(2)

	C215 - F216	1.3923(18)
	C215 - S218	1.8385(17)
	C221 - C222	1.387(2)
	C221 - C225	1.404(2)
	C222 - N223	1.332(2)
	C225 - C226	1.498(2)
	C226 - F227	1.365(2)
	C226 - F228	1.354(2)
	C303 - C304	1.348(2)
	C304 - C305	1.421(2)
	C305 - N306	1.387(2)
	C307 - N309	1.371(2)
	C307 - O308	1.221(2)
	C310 - C311	1.519(2)
	C311 - C312	1.538(2)
	C312 - C313	1.527(2)
	C312 - C315	1.537(2)
[0272]	C313 - C314	1.526(2)
	C315 - C317	1.515(2)
	C315 - F316	1.3921(19)
	C315 - S318	1.8324(17)
	C321 - C322	1.384(2)
	C321 - C325	1.401(2)
	C322 - N323	1.332(2)
	C325 - C326	1.497(2)
	C326 - F327	1.351(3)
	C326 - F328	1.357(3)
	C403 - C404	1.339(3)
	C404 - C405	1.419(2)
	C405 - N406	1.382(2)
	C407 - N409	1.370(2)
	C407 - O408	1.230(2)
	C410 - C411	1.527(3)
	C411 - C412	1.530(2)
	C412 - C413	1.530(2)

	C412 - C415	1.546(2)
	C413 - C414	1.530(2)
	C415 - C417	1.498(2)
	C415 - F418	1.4025(19)
	C415 - S418	1.8264(17)
	C421 - C422	1.382(3)
	C421 - C425	1.409(2)
	C422 - N423	1.337(2)
	C425 - C426	1.500(2)
	C426 - F427	1.342(2)
	C426 - F428	1.349(3)
	C426 - F527	1.322(9)
	C426 - F528	1.369(7)
	F127 - F628	0.85(2)
	F627 - F628	1.57(3)
	N101 - C105	1.317(2)
	N101 - O102	1.4197(16)
[0273]	N106 - C107	1.377(2)
	N109 - C110	1.473(2)
	N109 - C114	1.473(2)
	N123 - C129	1.456(2)
	N123 - N124	1.356(2)
	N124 - C125	1.319(2)
	N201 - C205	1.316(2)
	N201 - O202	1.4156(17)
	N206 - C207	1.379(2)
	N209 - C210	1.469(2)
	N209 - C214	1.463(2)
	N223 - C229	1.455(2)
	N223 - N224	1.3544(19)
	N224 - C225	1.323(2)
	N301 - C305	1.319(2)
	N301 - O302	1.4112(16)
	N306 - C307	1.387(2)
	N309 - C310	1.472(2)

	N309 - C314	1.463(2)
	N323 - C329	1.448(2)
	N323 - N324	1.352(2)
	N324 - C325	1.333(2)
	N401 - C405	1.313(2)
	N401 - O402	1.4068(18)
	N406 - C407	1.378(2)
	N409 - C410	1.467(2)
	N409 - C414	1.460(2)
	N423 - C429	1.455(2)
	N423 - N424	1.353(2)
	N424 - C425	1.331(2)
	O102 - C103	1.340(2)
[0274]	O202 - C203	1.339(2)
	O302 - C303	1.341(2)
	O402 - C403	1.342(2)
	S118 - C121	1.7373(16)
	S118 - O119	1.4345(13)
	S118 - O120	1.4407(13)
	S218 - C221	1.7277(16)
	S218 - O219	1.4326(13)
	S218 - O220	1.4301(14)
	S318 - C321	1.7410(16)
	S318 - O319	1.4309(15)
	S318 - O320	1.4385(14)
	S418 - C421	1.7418(18)
	S418 - O419	1.4336(17)
	S418 - O420	1.4276(17)

[0275] 表7.3:键角(°)

	原子	角度 (°)
	C103 - C104 - C105	103.77(15)
	C103 - O102 - N101	107.78(12)
	C105 - N101 - O102	105.12(12)
	C107 - N106 - C105	123.44(14)
	C107 - N109 - C110	114.95(13)
	C107 - N109 - C114	121.29(13)
	C110 - C111 - C112	110.78(14)
	C111 - C112 - C113	107.51(13)
	C111 - C112 - C115	110.78(13)
	C112 - C115 - S118	109.89(11)
	C113 - C112 - C115	114.85(13)
	C114 - C113 - C112	110.34(13)
	C114 - N109 - C110	112.45(13)
	C117 - C115 - C112	116.71(14)
	C117 - C115 - S118	111.24(11)
[0276]	C121 - C125 - C126	130.04(15)
	C121 - S118 - C115	105.81(8)
	C122 - C121 - C125	104.29(14)
	C122 - C121 - S118	125.26(12)
	C122 - N123 - C129	127.97(14)
	C122 - N123 - N124	113.05(13)
	C125 - C121 - S118	130.44(13)
	C125 - N124 - N123	104.52(13)
	C126 - F627 - F628	54.9(8)
	C126 - F628 - F627	50.0(8)
	C203 - C204 - C205	102.95(16)
	C203 - O202 - N201	107.77(13)
	C205 - N201 - O202	105.26(13)
	C207 - N206 - C205	123.16(13)
	C207 - N209 - C210	116.18(13)
	C207 - N209 - C214	122.17(13)
	C210 - C211 - C212	110.29(13)

	C212 - C213 - C214	110.56(13)
	C212 - C215 - S218	108.26(11)
	C213 - C212 - C211	107.68(13)
	C213 - C212 - C215	110.57(13)
	C214 - N209 - C210	114.26(13)
	C215 - C212 - C211	113.27(13)
	C217 - C215 - C212	116.61(14)
	C217 - C215 - S218	111.76(11)
	C221 - C225 - C226	129.94(15)
	C221 - S218 - C215	104.65(8)
	C222 - C221 - C225	105.33(14)
	C222 - C221 - S218	123.14(12)
	C222 - N223 - C229	127.23(15)
	C222 - N223 - N224	112.79(14)
	C225 - C221 - S218	131.31(13)
	C225 - N224 - N223	105.24(13)
	C303 - C304 - C305	103.44(14)
[0277]	C303 - O302 - N301	108.05(11)
	C305 - N301 - O302	105.24(12)
	C305 - N306 - C307	121.10(13)
	C307 - N309 - C310	114.85(13)
	C307 - N309 - C314	121.81(13)
	C310 - C311 - C312	110.11(14)
	C312 - C315 - S318	113.17(11)
	C313 - C312 - C311	107.82(14)
	C313 - C312 - C315	116.16(13)
	C314 - C313 - C312	110.22(13)
	C314 - N309 - C310	116.87(13)
	C315 - C312 - C311	115.13(13)
	C317 - C315 - C312	113.65(13)
	C317 - C315 - S318	109.40(11)
	C321 - C325 - C326	130.57(16)
	C321 - S318 - C315	105.52(8)
	C322 - C321 - C325	105.23(14)
	C322 - C321 - S318	124.12(13)

	C322 - N323 - C329	128.04(15)
	C322 - N323 - N324	113.25(13)
	C325 - C321 - S318	130.45(13)
	C325 - N324 - N323	104.52(13)
	C403 - C404 - C405	103.52(16)
	C403 - O402 - N401	107.70(14)
	C404 - C403 - O402	111.47(16)
	C405 - N401 - O402	105.53(13)
	C407 - N406 - C405	121.74(14)
	C407 - N409 - C410	115.49(14)
	C407 - N409 - C414	125.29(14)
	C410 - C411 - C412	110.04(16)
	C411 - C412 - C415	109.63(14)
	C412 - C413 - C414	111.14(14)
	C412 - C415 - S418	108.25(11)
	C413 - C412 - C411	108.66(14)
	C413 - C412 - C415	115.08(14)
[0278]	C414 - N409 - C410	113.96(14)
	C417 - C415 - C412	117.32(14)
	C417 - C415 - S418	111.42(12)
	C421 - C425 - C426	129.26(16)
	C421 - S418 - C415	106.62(8)
	C422 - C421 - C425	105.48(15)
	C422 - C421 - S418	126.58(14)
	C422 - N423 - C429	127.31(15)
	C422 - N423 - N424	113.16(14)
	C425 - C421 - S418	127.55(14)
	C425 - N424 - N423	104.89(13)
	F116 - C115 - C112	107.64(12)
	F116 - C115 - C117	108.44(13)
	F116 - C115 - S118	101.79(10)
	F127 - C126 - C125	108.39(15)
	F127 - F628 - C126	74.0(9)
	F127 - F628 - F627	119.7(13)
	F128 - C126 - C125	109.65(14)

	F128 - C126 - F127	104.46(15)
	F216 - C215 - C212	108.91(12)
	F216 - C215 - C217	108.38(14)
	F216 - C215 - S218	101.90(10)
	F227 - C226 - C225	109.35(15)
	F228 - C226 - C225	109.54(14)
	F228 - C226 - F227	106.07(13)
	F316 - C315 - C312	107.27(12)
	F316 - C315 - C317	108.52(14)
	F316 - C315 - S318	104.27(11)
	F327 - C326 - C325	110.51(17)
	F327 - C326 - F328	105.25(15)
	F328 - C326 - C325	109.40(17)
	F418 - C415 - C412	108.39(13)
	F418 - C415 - C417	108.39(13)
	F418 - C415 - S418	101.91(11)
	F427 - C426 - C425	111.27(15)
[0279]	F427 - C426 - F428	105.93(19)
	F427 - C426 - F528	64.5(4)
	F428 - C426 - C425	108.91(15)
	F428 - C426 - F528	43.5(3)
	F527 - C426 - C425	106.3(4)
	F527 - C426 - F427	42.5(5)
	F527 - C426 - F428	140.2(5)
	F527 - C426 - F528	105.6(6)
	F528 - C426 - C425	111.7(3)
	F627 - C126 - C125	116.1(8)
	F627 - C126 - F127	108.5(8)
	F627 - C126 - F128	109.1(10)
	F627 - C126 - F628	75.0(13)
	F628 - C126 - C125	111.8(7)
	F628 - C126 - F127	36.5(9)
	F628 - C126 - F128	130.4(7)
	F628 - F127 - C126	69.5(10)
	N101 - C105 - C104	111.87(14)

	N101 - C105 - N106	118.16(14)
	N106 - C105 - C104	129.95(15)
	N106 - C107 - N109	114.83(13)
	N109 - C110 - C111	110.19(13)
	N109 - C114 - C113	112.18(13)
	N123 - C122 - C121	106.24(14)
	N124 - C125 - C121	111.90(15)
	N124 - C125 - C126	118.06(15)
	N124 - N123 - C129	118.92(13)
	N201 - C205 - C204	112.06(14)
	N201 - C205 - N206	118.19(14)
	N206 - C205 - C204	129.75(15)
	N209 - C207 - N206	115.99(13)
	N209 - C210 - C211	111.15(14)
	N209 - C214 - C213	111.66(13)
	N223 - C222 - C221	106.08(14)
	N224 - C225 - C221	110.55(15)
[0280]	N224 - C225 - C226	119.51(14)
	N224 - N223 - C229	119.97(14)
	N301 - C305 - C304	111.92(13)
	N301 - C305 - N306	117.98(13)
	N306 - C305 - C304	130.10(14)
	N309 - C307 - N306	116.28(13)
	N309 - C310 - C311	112.78(14)
	N309 - C314 - C313	111.75(13)
	N323 - C322 - C321	106.10(14)
	N324 - C325 - C321	110.89(15)
	N324 - C325 - C326	118.53(15)
	N324 - N323 - C329	118.70(14)
	N401 - C405 - C404	111.76(15)
	N401 - C405 - N406	118.25(15)
	N406 - C405 - C404	129.99(16)
	N409 - C407 - N406	116.51(14)
	N409 - C410 - C411	109.38(15)
	N409 - C414 - C413	110.89(15)

	N423 - C422 - C421	105.99(15)
	N424 - C425 - C421	110.48(16)
	N424 - C425 - C426	120.26(16)
	N424 - N423 - C429	119.50(13)
	O102 - C103 - C104	111.46(14)
	O108 - C107 - N106	122.12(14)
	O108 - C107 - N109	122.93(15)
	O119 - S118 - C115	107.18(7)
	O119 - S118 - C121	107.96(7)
	O119 - S118 - O120	119.29(8)
	O120 - S118 - C115	107.43(7)
	O120 - S118 - C121	108.39(7)
	O202 - C203 - C204	111.95(15)
	O208 - C207 - N206	121.72(14)
	O208 - C207 - N209	122.15(14)
	O219 - S218 - C215	107.67(8)
	O219 - S218 - C221	107.24(8)
[0281]	O220 - S218 - C215	107.53(8)
	O220 - S218 - C221	109.35(8)
	O220 - S218 - O219	119.45(9)
	O302 - C303 - C304	111.34(14)
	O308 - C307 - N306	121.19(14)
	O308 - C307 - N309	122.53(15)
	O319 - S318 - C315	108.90(8)
	O319 - S318 - C321	107.46(8)
	O319 - S318 - O320	120.73(10)
	O320 - S318 - C315	106.22(8)
	O320 - S318 - C321	107.06(8)
	O408 - C407 - N406	121.57(15)
	O408 - C407 - N409	121.77(15)
	O419 - S418 - C415	107.11(8)
	O419 - S418 - C421	108.26(9)
	O420 - S418 - C415	106.48(9)
	O420 - S418 - C421	106.72(9)
	O420 - S418 - O419	120.87(11)

[0282] 表7.4: 氢坐标 ( $\times 10^4$ ) 及各向同性位移参数 ( $\text{\AA} \times 10^2$ )

标记	x	y	z	U(当量)
H10B	-1942.0	6566.0	-1010.0	29.0
H10C	-1421.0	6219.0	565.0	27.0
H10D	1306.0	5893.0	1312.0	22.0
H11A	445.0	5027.0	3362.0	26.0
H11B	663.0	5884.0	3760.0	26.0
H11C	2120.0	4691.0	4049.0	26.0
H11D	1670.0	4982.0	4777.0	26.0
H11E	2345.0	6240.0	4742.0	22.0
H11F	3393.0	6436.0	3898.0	26.0
H11G	3201.0	5564.0	3539.0	26.0
H11H	1736.0	6757.0	3177.0	26.0
H11I	2162.0	6394.0	2467.0	26.0
H11J	4542.0	5140.0	4817.0	37.0
[0283] H11K	3791.0	4473.0	4857.0	37.0
H11L	4654.0	4729.0	5736.0	37.0
H12A	5118.0	5360.0	9286.0	41.0
H12B	4157.0	5894.0	7733.0	25.0
H12C	6266.0	5556.0	9594.0	41.0
H12D	6385(18)	5834(15)	7022(17)	29.0
H12E	5878.0	4724.0	9188.0	41.0
H20B	12483.0	8108.0	17079.0	45.0
H20C	11803.0	7873.0	15473.0	37.0
H20D	9142.0	8468.0	14755.0	20.0
H21A	8953.0	7082.0	12621.0	26.0
H21B	9811.0	7626.0	12531.0	26.0
H21C	8467.0	7579.0	11177.0	26.0
H21D	8648.0	8447.0	11548.0	26.0
H21E	7183.0	7424.0	11794.0	22.0

	H21F	6696.0	8515.0	12447.0	26.0
	H21G	7561.0	9019.0	12307.0	26.0
	H21H	8094.0	8566.0	13772.0	25.0
	H21I	7841.0	7692.0	13442.0	25.0
	H21J	7467.0	8771.0	10160.0	41.0
	H21K	7126.0	9342.0	10784.0	41.0
	H21L	6360.0	9083.0	9850.0	41.0
	H22A	5401.0	8687.0	6862.0	50.0
	H22B	6322.0	7994.0	8313.0	27.0
	H22C	4454.0	9154.0	6884.0	50.0
	H22D	4019.0	7396.0	9829.0	29.0
	H22E	4334.0	8303.0	6468.0	50.0
	H30B	-4419.0	7675.0	-5481.0	24.0
	H30C	-3709.0	7662.0	-3852.0	23.0
	H30D	-1055.0	8182.0	-3244.0	23.0
	H31A	-1945.0	8637.0	-1006.0	31.0
	H31B	-1362.0	9380.0	-1160.0	31.0
[0284]	H31C	-537.0	8150.0	56.0	30.0
	H31D	-657.0	9031.0	312.0	30.0
	H31E	441.0	9414.0	-434.0	23.0
	H31F	1347.0	8441.0	-878.0	25.0
	H31G	653.0	7800.0	-673.0	25.0
	H31H	4.0	9005.0	-1970.0	24.0
	H31I	10.0	8100.0	-2182.0	24.0
	H31J	666.0	9228.0	1630.0	38.0
	H31K	788.0	9951.0	1055.0	38.0
	H31L	1720.0	9626.0	1835.0	38.0
	H32A	3770.0	8869.0	4876.0	43.0
	H32B	1688.0	8239.0	3102.0	22.0
	H32C	3662.0	7952.0	4950.0	43.0
	H32D	3874.0	8196.0	1391.0	42.0
	H32E	2715.0	8497.0	4734.0	43.0
	H40B	14868.0	5767.0	11939.0	47.0
	H40C	14378.0	5978.0	10336.0	33.0
	H40D	11639.0	6103.0	9466.0	25.0

	H41A	12623.0	5392.0	7392.0	36.0
	H41B	12197.0	6212.0	6967.0	36.0
	H41C	11038.0	4825.0	6770.0	35.0
	H41D	11365.0	5199.0	6001.0	35.0
	H41E	10441.0	6332.0	6027.0	25.0
	H41F	9816.0	5540.0	7311.0	29.0
	H41G	9443.0	6381.0	6921.0	29.0
	H41H	11016.0	6907.0	7597.0	30.0
[0285]	H41I	10716.0	6461.0	8340.0	30.0
	H41J	8442.0	5096.0	6070.0	40.0
	H41K	9256.0	4454.0	6119.0	40.0
	H41L	8379.0	4606.0	5210.0	40.0
	H42A	7870.0	5025.0	1556.0	55.0
	H42B	8819.0	5536.0	3104.0	30.0
	H42C	6764.0	5341.0	1207.0	55.0
	H42D	6367.0	6308.0	4405.0	36.0
	H42E	6988.0	4478.0	1582.0	55.0

[0286] 表7.5:具有键长度(埃)及角度(度°)的氢键

	<b>D --- H ..... A</b>	距离 (D-H)	距离 (H..A)	距离 (D..A)	角度 (D-H..A)
	N106 - H10D ... N401	0.8800	2.0700	2.919(2)	161.00
	N206 - H20D ... N301	0.8800	2.3600	3.135(2)	147.00
	N306 - H30D ... N201	0.8800	2.3300	3.146(2)	154.00
[0287]	N406 - H40D ... N101	0.8800	2.1400	2.973(2)	158.00
	C103 - H10B ... O219	0.9500	2.4400	2.948(2)	113.00
	C104 - H10C ... O108	0.9500	2.4600	2.870(2)	106.00
	C111 - H11D ... F116	0.9900	2.3800	2.7622(19)	102.00
	C112 - H11E ... O119	1.0000	2.5600	3.069(2)	112.00

	C114 - H11I ... N106	0.9900	2.5100	2.873(2)	101.00
	C129 - H12A ... O408	0.9800	2.4800	3.381(2)	152.00
	C122 - H12B ... O408	0.9500	2.4600	3.248(2)	140.00
	C203 - H20B ... N224	0.9500	2.3500	3.269(2)	163.00
	C204 - H20C ... O208	0.9500	2.3600	2.791(2)	107.00
	C210 - H21B ... O208	0.9900	2.3500	2.7350(19)	102.00
	C211 - H21C ... O219	0.9900	2.4700	3.189(2)	129.00
	C213 - H21F ... F216	0.9900	2.3900	2.7455(18)	100.00
	C214 - H21H ... O302	0.9900	2.5500	3.002(2)	108.00
	C214 - H21H ... N301	0.9900	2.5700	3.253(2)	126.00
	C217 - H21K ... O408	0.9800	2.5900	3.431(2)	144.00
	C222 - H22B ... O308	0.9500	2.2600	3.104(2)	147.00
	C304 - H30C ... O308	0.9500	2.4300	2.795(2)	103.00
	C310 - H31A ... O308	0.9900	2.3500	2.706(2)	100.00
	C311 - H31C ... O320	0.9900	2.5200	3.112(2)	118.00
	C314 - H31I ... O202	0.9900	2.4800	3.055(2)	117.00
[0288]	C317 - H31K ... O102	0.9800	2.5100	3.412(2)	152.00
	C329 - H32A ... F428	0.9800	2.4600	3.282(3)	142.00
	C322 - H32B ... O208	0.9500	2.4000	3.243(2)	147.00
	C326 - H32D ... O319	1.0000	2.5500	3.208(3)	123.00
	C403 - H40B ... F427	0.9500	2.4700	3.082(2)	122.00
	C403 - H40B ... N424	0.9500	2.4600	3.375(3)	163.00
	C404 - H40C ... O220	0.9500	2.5200	3.273(2)	137.00
	C404 - H40C ... O408	0.9500	2.4100	2.793(2)	104.00
	C410 - H41A ... O408	0.9900	2.2800	2.663(2)	102.00
	C411 - H41D ... F418	0.9900	2.3000	2.678(2)	102.00
	C412 - H41E ... O420	1.0000	2.4500	3.009(2)	114.00
	C414 - H41I ... O102	0.9900	2.4500	3.326(2)	148.00
	C414 - H41I ... N101	0.9900	2.6100	3.566(2)	162.00
	C414 - H41I ... N406	0.9900	2.5300	2.910(2)	102.00
	C417 - H41J ... F127	0.9800	2.4200	3.311(3)	151.00
	C429 - H42A ... O108	0.9800	2.5100	3.400(2)	151.00
	C422 - H42B ... O108	0.9500	2.5000	3.268(2)	138.00
	C426 - H42D ... O419	1.0000	2.4100	2.983(3)	116.00

[0289] 晶体结构的表示在图12A及12B中给出。对于两种结构,这些图通过PLATON程序生成(Spek, A.L.J. Appl. Cryst. 2003 36, 7-13)。

[0290] I-491分子含有一个硫原子,该硫原子可利用高分辨率数据收集来确定绝对构型(在低温下执行)。Flack  $x$ 参数根据异常散射方法来计算。它给出绝对结构,以便于达到足够估计标准偏差。根据理论,对于正确值(在 $3\text{esd.s}$ 之内),Flack  $x$ 参数的期望值为0,并且

对于倒置绝对结构,该期望值为+1 (Flack, H.D., Bernadinelli, G. Acta Cryst. 1999A55, 908-915)。结果如下:考虑到构型C115:R;C415:R;C215:R;C315:R;Flack参数为0.031(6),其清楚地证明I-491形式C的此绝对构型。

[0291] 从低温实验确定的形式C的晶体结构产生了仿真绕射图案(图13)。可以将实验粉末绕射图案与这些理论图案之一进行比较,以证明晶体结构的性质。细微差异(若存在)可以通过粉末中的优先取向来解释。

[0292] I-491形式C的多晶型物晶体结构通过单晶X射线绕射确定,从而产生参考粉末图案。此项研究充分体现了形式C的特征。

[0293] 实例8.形式D的表征

[0294] 缓慢蒸发MeCN/H<sub>2</sub>O混合物可提供适用于X射线绕射研究的晶体。

[0295] 将通过双筒显微镜观察选择的单晶安装在Bruker Instrument APEX DUO绕射仪(Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, U.S.A.)的测角仪头上。在低温(T=113K)下,借助于石墨单色Cu K $\alpha$ 辐射( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ )来收集强度。对绕射节点的系统研究表明,第二晶体属于三斜晶系,具有原始Bravais晶格。称为D的相的晶胞参数为: $a(\text{\AA}) = 9.78$ ,  $b(\text{\AA}) = 13.86$ ,  $c(\text{\AA}) = 16.11$ ,  $\alpha(^{\circ}) = 65.39$ ,  $\beta(^{\circ}) = 84.54$ ,  $\gamma(^{\circ}) = 72.42$ 。

[0296] 考虑到I-491分子中的原子数及晶胞体积,得出的结论是,该晶胞必须包含4个分子式为C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S的分子,这些分子等于1.522的计算密度。收集的反射数量为27364,其中11440个是唯一的。

[0297] 基于强度的统计分布,推导出非中心对称结构。

[0298] 形式D的晶体结构使用SIR软件(Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Cavalli, A. J. Appl. Crystallogr. 1994, 27, 435-436)通过直接法解析并且使用SHELXTL (Sheldrick, G.M. Acta Crystallogr. Sect. A 2008, A64, 112-122)通过全最小二乘法在F<sub>2</sub>上细化。所有非氢原子均采用各向异性置换参数来细化,氢原子使用骑乘模型。最终协议值为R<sub>1</sub>=0.0430(观察到的反射)及wR<sub>2</sub>=用于11440个反射及1045个参数的0.1179(所有数据),拟合优度为1.071。

[0299] 形式D的晶体结构(图14及图15)中的化合物在空间群P1中结晶,该晶体的不对称单元由4个I-491分子组成,因此在晶胞中存在4个分子式。未发现其他分子,如有机物或水。不对称单元包含:4(C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S)。分子结构的检查确认所有键角及长度都在标准范围值内。嘧啶基团在固态中是无序的。

[0300] 表8给出了形式D的晶体数据、X射线实验参数及结构细化。表8.1列出了所有独立非氢原子的位置参数及其等效各向同性位移参数。键长度及角度列于表8.2及8.3。氢位置报告于表8.4。表8.5列出了所有氢键。

[0301] 表8

标识符	形式D
化学式	C <sub>16</sub> H <sub>17.75</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
分子量	433.16
温度	113(2)
波长	1.54178
晶系; 空间群	三斜; P 1
晶胞尺寸	a = 9.7779(2) Å; α = 65.3922(8) ° b = 13.8626(2) Å; β = 84.5393(9) ° c = 16.1058(2) Å; γ = 72.4184(8) °
体积	1890.93(5) Å <sup>3</sup>
Z, 计算密度	4, 1.522 Mg/m <sup>3</sup>
吸收系数	2.114 1/mm
F(000)	895
数据收集的θ范围	3.02°至68.04°
极限指标	-11 ≤ h ≤ 11; -16 ≤ k ≤ 16; -19 ≤ l ≤ 18
收集反射/独特	27364 / 11440 [R(int) = 0.0446]
达到θ最大值的完整性	96.5 %
细化方法	F <sup>2</sup> 上的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	11440 / 826 / 1045
F <sup>2</sup> 的拟合优度	1.071
最终R指数 [I>2西格玛(I)]	R1 = 0.0430; wR2 = 0.1139
最终R指数 [所有数据]	R1 = 0.0502; wR2 = 0.1179
绝对结构参数	0.003(13)
最大差异峰及孔	0.499 d -0.442 e/Å <sup>3</sup>

[0304] 表8.1:形式D的原子坐标( $\times 10^4$ )及等效各向同性位移参数( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )。U(当量)被定义为正交 $U_{ij}$ 张量的轨迹的三分之一。

标记	x	y	z	U(当量)
C103	-3863(3)	7003(2)	-6063.7(1.9)	43.9(8)
C104	-3695(3)	6566.2(1.8)	-5150.7(1.7)	34.3(7)
C105	-2331(2)	5755.7(1.6)	-4972.6(1.5)	24.3(5)
C107	-2069(2)	5039.5(1.7)	-3320.0(1.6)	24.6(5)
C110	-120(3)	3295.6(1.8)	-2606.6(1.6)	29.1(6)
C111	965(3)	2802.9(1.8)	-1820.5(1.5)	26.4(6)
C112	238(2)	2466.1(1.7)	-899.0(1.5)	24.3(5)
[0305] C113	-902(3)	3504.8(1.9)	-891.5(1.6)	29.8(6)
C114	-1980(3)	3992(2)	-1683.9(1.7)	32.6(7)
C115	1340(2)	1900.5(1.7)	-103.2(1.6)	26.1(6)
C117	1963(3)	2651(2)	96.0(1.8)	36.8(7)
C121	1986(3)	407.0(1.7)	1727.9(1.6)	25.5(6)
C122	2139(2)	813.3(1.8)	2349.2(1.6)	27.0(6)
C125	3269(2)	-445.6(1.8)	1815.5(1.6)	25.0(6)
C126	3705(3)	-1193.4(1.8)	1321.9(1.8)	32.1(6)
C129	4057(3)	298(2)	3502.6(1.8)	40.8(7)

	C203	929(3)	8419(2)	-943.0(1.8)	39.9(7)
	C204	1073(3)	8058.5(1.9)	-34.3(1.8)	34.0(7)
	C205	1945(3)	6939(2)	241.5(1.7)	32.6(6)
	C207	1999(2)	6288.8(1.7)	1884.9(1.6)	25.8(6)
	C210	4301(2)	5034.1(1.8)	2727.3(1.6)	26.0(6)
	C211	4804(2)	3925.3(1.8)	3547.0(1.6)	25.6(6)
	C212	4227(2)	4037.3(1.6)	4439.6(1.5)	20.9(5)
	C213	2581(2)	4471.9(1.8)	4323.4(1.6)	26.0(6)
	C214	2134(2)	5595.5(1.9)	3522.2(1.6)	27.2(6)
	C215	4705(2)	2968.8(1.7)	5311.3(1.5)	22.7(5)
	C217	4515(2)	1933.4(1.8)	5318.9(1.7)	26.8(6)
	C221	6913(2)	1784.5(1.7)	6737.4(1.6)	25.3(5)
	C222	6518(3)	1978.3(1.8)	7509.6(1.8)	31.7(6)
	C225	7747(2)	661.4(1.8)	7069.8(1.7)	27.2(6)
	C226	8429(2)	-56.4(1.8)	6567.2(1.7)	27.8(6)
	C229	6965(3)	803(2)	9194.7(1.8)	40.5(7)
	C303	5978(3)	2550(2)	11360.7(1.9)	47.5(9)
[0306]	C304	5780(3)	2864(2)	10469.5(1.9)	41.8(7)
	C305	4678(3)	3878.1(1.9)	10195.4(1.7)	30.9(6)
	C307	4144(2)	4267.9(1.8)	8632.4(1.6)	26.9(6)
	C310	3503(3)	4675.5(1.8)	7095.7(1.7)	30.6(6)
	C311	2181(3)	5320.5(1.7)	6475.8(1.6)	28.9(6)
	C312	2039(2)	6567.5(1.7)	6058.3(1.5)	22.7(5)
	C313	1977(3)	6931.8(1.7)	6849.3(1.6)	25.7(6)
	C314	3293(3)	6231.4(1.7)	7493.4(1.7)	27.5(6)
	C315	772(2)	7221.0(1.6)	5366.7(1.5)	22.8(5)
	C317	-700(2)	7479.6(1.9)	5742.5(1.7)	29.3(6)
	C321	-182(2)	8986.7(1.7)	3650.6(1.6)	25.1(6)
	C322	-269(2)	8539.7(1.8)	3037.9(1.6)	24.3(6)
	C325	-1448(3)	9879.0(1.7)	3474.6(1.6)	26.4(6)
	C326	-1966(3)	10668.8(1.8)	3929.1(1.6)	27.4(6)
	C329	-2093(3)	8996.7(1.9)	1836.8(1.7)	28.8(6)
	C403	11286(3)	1144.5(1.8)	16007.6(1.7)	28.9(6)
	C404	10964(2)	1511.3(1.8)	15120.7(1.7)	25.6(6)
	C405	10310(2)	2683.4(1.6)	14831.8(1.5)	21.5(5)

C407	9897(4)	3314(2)	13220(2)	63.7(1.0)
C410	8567(3)	5287.7(1.9)	12386.8(1.8)	36.8(7)
C411	7630(5)	5983(3)	11496(3)	38.2(4)
C412	8563(5)	6111(3)	10653(3)	38.2(4)
C413	9287(5)	4949(3)	10683(3)	38.2(4)
C414	10252(5)	4260(3)	11546(3)	38.2(4)
C415	7655(4)	6894(2)	9763(2)	54.6(9)
C417	8668(4)	6881(3)	9005(3)	70.4(1.0)
C421	5429(3)	7781(2)	8400.7(1.9)	34.6(6)
C422	5739(3)	7551.1(1.9)	7633.6(1.7)	31.2(6)
C425	4557(3)	8907(2)	8046.8(1.8)	33.3(6)
C426	3883(3)	9619(2)	8552(2)	43.9(8)
C429	5060(3)	8626(2)	5968.6(1.8)	36.2(7)
C511	8505(8)	6062(5)	11436(4)	38.2(4)
C512	7560(8)	5862(5)	10856(5)	38.2(4)
C513	8272(8)	4693(5)	10881(4)	38.2(4)
C514	8358(8)	3849(5)	11884(4)	38.2(4)
[0307] F116	2470.4(1.4)	1115.2(1.0)	-276.6(9)	32.3(4)
F127	4879.7(1.8)	-1007.7(1.3)	825.7(1.1)	49.8(4)
F128	4122(2)	-2264.4(1.2)	1935.5(1.2)	60.3(6)
F216	3943.6(1.4)	3175.7(1.0)	6036.0(9)	30.1(3)
F226	7591.2(1.6)	-715.3(1.2)	6639.6(1.1)	44.2(4)
F227	9706.5(1.6)	-768.9(1.1)	6989.4(1.0)	38.8(4)
F316	757.2(1.3)	6620.3(9)	4856.6(9)	25.3(3)
F327	-3021(2)	11554.5(1.2)	3416.8(1.1)	54.5(5)
F328	-2627.5(1.9)	10160.6(1.2)	4719.7(1.1)	46.8(4)
F416	7327.8(1.9)	7937.5(1.2)	9790.9(1.2)	49.3(5)
F427	4512(2)	10442.9(1.5)	8317.3(1.6)	87.2(6)
F428	2514(2)	10151.0(1.4)	8268.0(1.5)	59.9(5)
N101	-1720(2)	5711.2(1.6)	-5721.7(1.4)	34.1(6)
N106	-1609(2)	5017.5(1.3)	-4146.2(1.2)	21.7(4)
N109	-1273(2)	4227.6(1.4)	-2561.8(1.3)	25.8(5)
N123	3422(2)	222.4(1.5)	2764.7(1.3)	27.8(5)
N124	4123(2)	-559.6(1.5)	2451.7(1.4)	28.4(5)
N201	2283(3)	6666.1(1.8)	-454.2(1.5)	44.0(7)

	N206	2480(2)	6170.9(1.5)	1100.2(1.4)	30.9(5)
	N209	2726(2)	5495.0(1.5)	2681.0(1.3)	24.7(5)
	N223	7090(2)	1032.2(1.5)	8225.7(1.4)	30.2(5)
	N224	7862(2)	215.9(1.5)	7970.4(1.4)	30.5(5)
	N301	4235(3)	4141.8(1.7)	10886.6(1.5)	40.8(6)
	N306	4047(2)	4588.3(1.5)	9343.9(1.3)	29.1(5)
	N309	3442(2)	5049.6(1.4)	7828.0(1.3)	26.0(5)
	N323	-1499(2)	9140.2(1.4)	2560.3(1.3)	25.6(5)
	N324	-2249(2)	9977.0(1.4)	2802.3(1.3)	24.5(5)
	N401	10272(2)	2974.8(1.4)	15513.0(1.3)	26.0(5)
	N406	9775.6(1.9)	3488.9(1.4)	13992.9(1.3)	22.9(4)
	N409	9317(3)	4180.6(1.9)	12424.3(1.7)	56.5(8)
	N423	5084(2)	8454.4(1.5)	6927.2(1.4)	28.0(5)
	N424	4350(2)	9295.8(1.6)	7159.6(1.5)	32.2(5)
	O08A	10099(4)	2238(3)	13347(2)	38.2(4)
	O08B	10987(4)	2533(3)	13185(2)	38.2(4)
	O102	-2713(2)	6533.4(1.5)	-6436.5(1.3)	44.8(6)
[0308]	O108	-3126.9(1.8)	5777.4(1.2)	-3265.1(1.1)	30.4(4)
	O119	301.5(1.9)	189.5(1.4)	703.9(1.3)	37.5(5)
	O120	-550.3(1.9)	1725.9(1.5)	1203.8(1.3)	41.3(5)
	O202	1646(2)	7629.1(1.5)	-1236.7(1.3)	47.0(6)
	O208	915.9(1.8)	7030.6(1.3)	1884.3(1.2)	33.0(5)
	O219	6622.5(1.9)	3787.0(1.3)	5591.3(1.4)	42.6(5)
	O220	7458.7(1.7)	2289.3(1.4)	5033.1(1.2)	32.9(5)
	O302	5080(2)	3281.1(1.5)	11646.7(1.3)	50.0(6)
	O308	4757.9(1.8)	3306.8(1.2)	8735.8(1.2)	31.8(4)
	O319	2502.7(1.7)	8114.5(1.4)	4127.0(1.3)	36.8(5)
	O320	947.0(1.9)	9255.9(1.3)	4894.3(1.3)	35.5(5)
	O402	10907.0(1.9)	1981.9(1.2)	16278.6(1.1)	31.2(4)
	O419	6239(4)	5740.3(1.7)	9509.1(1.8)	81.2(9)
	O420	4919(3)	7159(2)	10104.6(1.6)	66.7(7)
	S118	589.2(6)	1019.5(4)	917.6(4)	27.39(14)
	S218	6563.1(6)	2759.6(4)	5611.5(4)	26.51(13)
	S318	1145.2(5)	8473.1(4)	4491.0(4)	24.67(13)
	S418	5931.9(9)	6818.3(6)	9511.3(5)	49.2(2)

[0309] 表8.2:键长度(Å)

	键	长度 Å
	C103 - C104	1.342(4)
	C104 - C105	1.423(3)
	C105 - N106	1.387(3)
	C107 - N109	1.368(3)
	C107 - O108	1.242(3)
	C110 - C111	1.514(3)
	C111 - C112	1.533(3)
	C112 - C113	1.536(3)
	C112 - C115	1.528(3)
	C113 - C114	1.518(4)
	C115 - C117	1.502(4)
	C115 - F116	1.397(3)
	C115 - S118	1.837(2)
	C121 - C122	1.375(4)
[0310]	C121 - C125	1.410(3)
	C122 - N123	1.333(3)
	C125 - C126	1.498(4)
	C126 - F127	1.363(3)
	C126 - F128	1.355(3)
	C203 - C204	1.341(4)
	C204 - C205	1.425(3)
	C205 - N206	1.376(3)
	C207 - N209	1.373(3)
	C207 - O208	1.233(3)
	C210 - C211	1.525(3)
	C211 - C212	1.545(3)
	C212 - C213	1.539(3)
	C212 - C215	1.536(3)
	C213 - C214	1.518(3)
	C215 - C217	1.497(3)

	C215 - F216	1.408(3)
	C215 - S218	1.830(2)
	C221 - C222	1.376(4)
	C221 - C225	1.413(3)
	C222 - N223	1.335(3)
	C225 - C226	1.502(4)
	C226 - F227	1.362(3)
	C303 - C304	1.330(4)
	C304 - C305	1.411(3)
	C305 - N306	1.378(3)
	C307 - N309	1.369(3)
	C307 - O308	1.231(3)
	C310 - C311	1.507(3)
	C311 - C312	1.538(3)
	C312 - C313	1.544(4)
	C312 - C315	1.530(3)
	C313 - C314	1.528(3)
[0311]	C315 - C317	1.506(3)
	C315 - F316	1.396(3)
	C315 - S318	1.839(2)
	C321 - C322	1.386(4)
	C321 - C325	1.411(3)
	C322 - N323	1.330(3)
	C325 - C326	1.501(4)
	C326 - F327	1.344(3)
	C326 - F328	1.381(3)
	C403 - C404	1.335(4)
	C404 - C405	1.437(3)
	C405 - N406	1.368(3)
	C407 - N409	1.360(4)
	C410 - C411	1.546(5)
	C410 - C511	1.453(7)
	C411 - C412	1.539(6)
	C412 - C413	1.533(6)
	C412 - C415	1.544(5)

	C413 - C414	1.527(6)
	C415 - C417	1.501(5)
	C415 - C512	1.762(7)
	C415 - F416	1.402(4)
	C415 - S418	1.814(4)
	C421 - C422	1.385(4)
	C421 - C425	1.427(3)
	C422 - N423	1.319(3)
	C425 - C426	1.498(4)
	C426 - F427	1.358(4)
	C426 - F428	1.336(3)
	C511 - C512	1.530(10)
	C512 - C513	1.543(9)
	C513 - C514	1.542(8)
	F226 - C226	1.365(3)
	N101 - C105	1.311(3)
	N101 - O102	1.421(3)
[0312]	N106 - C107	1.373(3)
	N109 - C110	1.458(3)
	N109 - C114	1.466(3)
	N123 - C129	1.446(4)
	N123 - N124	1.356(3)
	N124 - C125	1.312(3)
	N201 - C205	1.309(4)
	N201 - O202	1.416(3)
	N206 - C207	1.363(3)
	N209 - C210	1.474(3)
	N209 - C214	1.466(3)
	N223 - C229	1.458(3)
	N223 - N224	1.354(3)
	N224 - C225	1.320(3)
	N301 - C305	1.308(4)
	N301 - O302	1.409(3)
	N306 - C307	1.377(3)
	N309 - C310	1.463(3)

	N309 - C314	1.460(3)
	N323 - C329	1.458(3)
	N323 - N324	1.358(3)
	N324 - C325	1.334(3)
	N401 - C405	1.312(3)
	N401 - O402	1.420(2)
	N406 - C407	1.353(4)
	N409 - C410	1.466(3)
	N409 - C414	1.592(5)
	N409 - C514	1.612(8)
	N423 - C429	1.463(3)
	N423 - N424	1.350(3)
	N424 - C425	1.312(4)
	O08A - C407	1.373(5)
	O08B - C407	1.285(5)
[0313]	O102 - C103	1.343(3)
	O202 - C203	1.348(4)
	O302 - C303	1.336(3)
	O402 - C403	1.344(3)
	S118 - C121	1.734(2)
	S118 - O119	1.437(2)
	S118 - O120	1.4254(19)
	S218 - C221	1.741(2)
	S218 - O219	1.430(2)
	S218 - O220	1.437(2)
	S318 - C321	1.731(2)
	S318 - O319	1.4313(18)
	S318 - O320	1.440(2)
	S418 - C421	1.733(3)
	S418 - O419	1.434(2)
	S418 - O420	1.425(3)

[0314] 表8.3:键角(°)

原子	角度 (°)
C103 - C104 - C105	103.7(2)
C103 - O102 - N101	108.49(19)
C104 - C103 - O102	110.8(2)
C105 - N101 - O102	104.47(18)
C107 - N106 - C105	123.48(18)
C107 - N109 - C110	122.1(2)
C107 - N109 - C114	116.98(18)
C110 - C111 - C112	111.1(2)
C110 - N109 - C114	114.74(17)
C111 - C112 - C113	107.70(17)
C112 - C115 - S118	109.59(17)
C114 - C113 - C112	110.5(2)
C115 - C112 - C111	111.27(19)
C115 - C112 - C113	113.9(2)
C117 - C115 - C112	115.95(18)
[0315] C117 - C115 - S118	111.79(18)
C121 - C125 - C126	129.5(2)
C121 - S118 - C115	103.48(11)
C122 - C121 - C125	105.4(2)
C122 - C121 - S118	123.85(16)
C122 - N123 - C129	127.7(2)
C122 - N123 - N124	112.2(2)
C125 - C121 - S118	130.1(2)
C125 - N124 - N123	105.70(18)
C203 - C204 - C205	103.2(2)
C203 - O202 - N201	107.0(2)
C204 - C203 - O202	112.0(2)
C205 - N201 - O202	105.91(19)
C207 - N206 - C205	123.67(19)
C207 - N209 - C210	121.65(19)
C207 - N209 - C214	115.56(18)
C210 - C211 - C212	110.58(18)

	C212 - C215 - S218	108.68(16)
	C213 - C212 - C211	106.95(19)
	C214 - C213 - C212	110.21(19)
	C214 - N209 - C210	113.60(19)
	C215 - C212 - C211	114.70(17)
	C215 - C212 - C213	111.29(18)
	C217 - C215 - C212	117.6(2)
	C217 - C215 - S218	111.06(14)
	C221 - C225 - C226	130.4(2)
	C221 - S218 - C215	107.49(11)
	C222 - C221 - C225	104.6(2)
	C222 - C221 - S218	126.43(16)
	C222 - N223 - C229	128.4(2)
	C222 - N223 - N224	112.2(2)
	C225 - C221 - S218	128.8(2)
	C225 - N224 - N223	105.24(17)
	C303 - C304 - C305	104.4(3)
[0316]	C303 - O302 - N301	107.9(2)
	C304 - C303 - O302	110.9(2)
	C305 - N301 - O302	105.31(18)
	C305 - N306 - C307	122.68(19)
	C307 - N309 - C310	115.73(18)
	C307 - N309 - C314	123.8(2)
	C310 - C311 - C312	110.5(2)
	C311 - C312 - C313	108.02(18)
	C311 - C312 - C315	110.9(2)
	C312 - C315 - S318	109.32(16)
	C314 - C313 - C312	110.34(18)
	C314 - N309 - C310	113.31(18)
	C315 - C312 - C313	114.75(18)
	C317 - C315 - C312	117.1(2)
	C317 - C315 - S318	111.84(14)
	C321 - C325 - C326	129.6(2)
	C321 - S318 - C315	104.54(11)
	C322 - C321 - C325	104.8(2)

	C322 - C321 - S318	126.23(16)
	C322 - N323 - C329	127.9(2)
	C322 - N323 - N324	113.3(2)
	C325 - C321 - S318	128.9(2)
	C325 - N324 - N323	104.37(17)
	C403 - C404 - C405	104.3(2)
	C403 - O402 - N401	108.00(18)
	C404 - C403 - O402	111.05(19)
	C405 - N401 - O402	105.70(17)
	C407 - N406 - C405	123.9(2)
	C407 - N409 - C410	121.8(3)
	C407 - N409 - C414	115.7(3)
	C407 - N409 - C514	111.5(3)
	C410 - C511 - C512	110.9(6)
	C410 - N409 - C414	110.9(2)
	C410 - N409 - C514	109.2(3)
	C411 - C412 - C415	111.0(3)
[0317]	C412 - C411 - C410	110.7(3)
	C412 - C415 - C512	38.7(3)
	C412 - C415 - S418	124.4(3)
	C413 - C412 - C411	107.6(3)
	C413 - C412 - C415	112.3(4)
	C413 - C414 - N409	109.7(3)
	C414 - C413 - C412	108.9(4)
	C414 - N409 - C514	79.9(3)
	C417 - C415 - C412	105.2(3)
	C417 - C415 - C512	131.5(3)
	C417 - C415 - S418	111.1(2)
	C421 - C425 - C426	128.7(2)
	C421 - S418 - C415	106.81(14)
	C422 - C421 - C425	103.8(2)
	C422 - C421 - S418	124.58(18)
	C422 - N423 - C429	128.2(2)
	C422 - N423 - N424	113.0(2)
	C425 - C421 - S418	131.5(2)

	C425 - N424 - N423	105.35(18)
	C511 - C410 - C411	34.2(3)
	C511 - C410 - N409	106.9(3)
	C511 - C512 - C415	101.7(5)
	C511 - C512 - C513	107.9(6)
	C512 - C415 - S418	86.2(3)
	C512 - C513 - C514	107.9(6)
	C513 - C512 - C415	111.0(5)
	C513 - C514 - N409	105.5(5)
	F116 - C115 - C112	108.8(2)
	F116 - C115 - C117	108.1(2)
	F116 - C115 - S118	101.65(13)
	F127 - C126 - C125	109.2(2)
	F128 - C126 - C125	109.7(2)
	F128 - C126 - F127	106.02(19)
	F216 - C215 - C212	107.20(16)
	F216 - C215 - C217	108.51(18)
[0318]	F216 - C215 - S218	102.66(16)
	F226 - C226 - C225	108.8(2)
	F227 - C226 - C225	109.7(2)
	F227 - C226 - F226	105.21(17)
	F316 - C315 - C312	108.03(16)
	F316 - C315 - C317	107.6(2)
	F316 - C315 - S318	101.74(14)
	F327 - C326 - C325	110.3(2)
	F327 - C326 - F328	104.01(19)
	F328 - C326 - C325	108.02(19)
	F416 - C415 - C412	103.2(3)
	F416 - C415 - C417	108.2(3)
	F416 - C415 - C512	111.0(3)
	F416 - C415 - S418	103.59(19)
	F427 - C426 - C425	109.3(2)
	F428 - C426 - C425	109.8(3)
	F428 - C426 - F427	104.2(2)
	N101 - C105 - C104	112.5(2)

	N101 - C105 - N106	117.68(19)
	N106 - C105 - C104	129.8(2)
	N109 - C107 - N106	116.53(18)
	N109 - C110 - C111	111.5(2)
	N109 - C114 - C113	111.6(2)
	N123 - C122 - C121	106.4(2)
	N124 - C125 - C121	110.3(2)
	N124 - C125 - C126	120.18(19)
	N124 - N123 - C129	119.95(19)
	N201 - C205 - C204	111.9(2)
	N201 - C205 - N206	119.0(2)
	N206 - C205 - C204	129.1(3)
	N206 - C207 - N209	116.46(19)
	N209 - C210 - C211	111.57(19)
	N209 - C214 - C213	109.70(19)
	N223 - C222 - C221	107.0(2)
	N224 - C225 - C221	110.9(2)
[0319]	N224 - C225 - C226	118.70(19)
	N224 - N223 - C229	119.39(18)
	N301 - C305 - C304	111.4(2)
	N301 - C305 - N306	118.4(2)
	N306 - C305 - C304	130.2(3)
	N309 - C307 - N306	116.68(19)
	N309 - C310 - C311	110.49(19)
	N309 - C314 - C313	111.4(2)
	N323 - C322 - C321	106.5(2)
	N324 - C325 - C321	111.0(2)
	N324 - C325 - C326	119.38(19)
	N324 - N323 - C329	118.82(17)
	N401 - C405 - C404	110.90(19)
	N401 - C405 - N406	118.46(19)
	N406 - C405 - C404	130.6(2)
	N406 - C407 - N409	118.6(3)
	N406 - C407 - O08A	115.3(3)
	N409 - C407 - O08A	121.5(3)

	N409 - C410 - C411	109.7(3)
	N423 - C422 - C421	107.1(2)
	N424 - C425 - C421	110.8(2)
	N424 - C425 - C426	120.5(2)
	N424 - N423 - C429	118.85(18)
	O08B - C407 - N406	116.7(3)
	O08B - C407 - N409	118.7(3)
	O08B - C407 - O08A	45.7(3)
	O108 - C107 - N106	121.79(19)
	O108 - C107 - N109	121.6(2)
	O119 - S118 - C115	107.01(11)
	O119 - S118 - C121	109.76(11)
	O120 - S118 - C115	107.86(10)
	O120 - S118 - C121	108.18(12)
	O120 - S118 - O119	119.38(12)
	O208 - C207 - N206	121.6(2)
	O208 - C207 - N209	121.8(2)
[0320]	O219 - S218 - C215	106.45(10)
	O219 - S218 - C221	107.25(12)
	O219 - S218 - O220	120.20(12)
	O220 - S218 - C215	106.69(11)
	O220 - S218 - C221	108.18(10)
	O308 - C307 - N306	121.3(2)
	O308 - C307 - N309	121.9(2)
	O319 - S318 - C315	106.77(10)
	O319 - S318 - C321	108.72(12)
	O319 - S318 - O320	119.66(12)
	O320 - S318 - C315	107.48(11)
	O320 - S318 - C321	108.63(11)
	O419 - S418 - C415	104.37(17)
	O419 - S418 - C421	107.13(15)
	O420 - S418 - C415	107.69(17)
	O420 - S418 - C421	107.89(13)
	O420 - S418 - O419	122.07(17)

[0321] 表8.4: 氢坐标 ( $\times 10^4$ ) 及各向同性位移参数 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

标记	x	y	z	U(当量)
H10B	-4684.0	7569.0	-6401.0	53.0
H10C	-4337.0	6754.0	-4724.0	41.0
H10D	-815.0	4508.0	-4152.0	26.0
H11A	369.0	3549.0	-3192.0	35.0
H11B	-533.0	2718.0	-2590.0	35.0
H11C	1460.0	3353.0	-1877.0	32.0
H11D	1696.0	2144.0	-1848.0	32.0
H11E	-267.0	1921.0	-862.0	29.0
H11F	-1407.0	3309.0	-308.0	36.0
H11G	-431.0	4064.0	-937.0	36.0
H11H	-2527.0	3464.0	-1598.0	39.0
H11I	-2667.0	4686.0	-1690.0	39.0
H11J	1227.0	3097.0	355.0	55.0
H11K	2291.0	3143.0	-471.0	55.0
[0322] H11L	2776.0	2204.0	535.0	55.0
H12A	3476.0	957.0	3593.0	61.0
H12B	1464.0	1399.0	2460.0	32.0
H12C	5033.0	353.0	3350.0	61.0
H12D	2897.0	-1066.0	916.0	38.0
H12E	4092.0	-365.0	4065.0	61.0
H20B	386.0	9144.0	-1333.0	48.0
H20C	688.0	8454.0	336.0	41.0
H20D	3171.0	5570.0	1145.0	37.0
H21A	4748.0	5565.0	2771.0	31.0
H21B	4620.0	4932.0	2159.0	31.0
H21C	5867.0	3668.0	3586.0	31.0
H21D	4460.0	3366.0	3467.0	31.0
H21E	4577.0	4614.0	4499.0	25.0
H21F	2210.0	3941.0	4217.0	31.0
H21G	2164.0	4538.0	4889.0	31.0
H21H	1073.0	5876.0	3459.0	33.0

	H21I	2490.0	6131.0	3632.0	33.0
	H21J	5128.0	1730.0	4865.0	40.0
	H21K	3509.0	2062.0	5170.0	40.0
	H21L	4782.0	1331.0	5927.0	40.0
	H22A	6341.0	1463.0	9267.0	61.0
	H22B	5946.0	2657.0	7530.0	38.0
	H22C	7919.0	606.0	9467.0	61.0
	H22D	8559.0	405.0	5912.0	33.0
	H22E	6552.0	184.0	9502.0	61.0
	H30B	6667.0	1893.0	11743.0	57.0
	H30C	6270.0	2491.0	10101.0	50.0
	H30D	3562.0	5274.0	9251.0	35.0
	H31A	3575.0	3876.0	7364.0	37.0
	H31B	4368.0	4778.0	6737.0	37.0
	H31C	1320.0	5187.0	6828.0	35.0
	H31D	2242.0	5063.0	5981.0	35.0
	H31E	2933.0	6673.0	5722.0	27.0
[0323]	H31F	1943.0	7724.0	6599.0	31.0
	H31G	1095.0	6846.0	7192.0	31.0
	H31H	4165.0	6386.0	7167.0	33.0
	H31I	3205.0	6440.0	8018.0	33.0
	H31J	-770.0	7999.0	6022.0	44.0
	H31K	-861.0	6794.0	6204.0	44.0
	H31L	-1427.0	7814.0	5246.0	44.0
	H32A	-1452.0	8350.0	1752.0	43.0
	H32B	416.0	7925.0	2972.0	29.0
	H32C	-2186.0	9660.0	1266.0	43.0
	H32D	-1160.0	10895.0	4060.0	33.0
	H32E	-3040.0	8883.0	2006.0	43.0
	H40B	11725.0	391.0	16396.0	35.0
	H40C	11129.0	1092.0	14762.0	31.0
	H40D	9326.0	4161.0	13954.0	28.0
	H41A	8627.0	6302.0	8818.0	106.0
	H41B	9648.0	6730.0	9217.0	106.0
	H41C	8391.0	7603.0	8483.0	106.0

	H42B	6316.0	6871.0	7619.0	37.0
	H42C	5722.0	7979.0	5895.0	54.0
[0324]	H42D	3962.0	9169.0	9228.0	53.0
	H42E	5357.0	9288.0	5589.0	54.0
	H42F	4086.0	8725.0	5779.0	54.0

[0325] 表8.5:具有键长度(埃)及角度(度°)的氢键

	<b>D --- H ..... A</b>	距离 (D-H)	距离 (H..A)	距离 (D...A)	角度 (D-H..A)
	N106 - H10D ... N401	0.8800	2.3300	3.108(3)	148.00
	N206 - H20D ... N301	0.8800	2.1300	2.959(3)	157.00
	N306 - H30D ... N201	0.8800	2.1700	3.008(3)	159.00
	C103 - H10B ... N124	0.9500	2.4700	3.341(4)	153.00
	C104 - H10C ... O108	0.9500	2.3800	2.814(3)	107.00
	C110 - H11A ... O402	0.9900	2.5500	2.971(3)	106.00
	C110 - H11A ... N106	0.9900	2.4100	2.761(3)	100.00
[0326]	C110 - H11A ... N401	0.9900	2.5400	3.212(3)	125.00
	C110 - H11B ... O402	0.9900	2.5600	2.971(3)	105.00
	C111 - H11D ... F116	0.9900	2.3900	2.756(3)	101.00
	C113 - H11F ... O120	0.9900	2.5000	3.220(3)	129.00
	C114 - H11I ... O108	0.9900	2.3500	2.736(3)	102.00
	C122 - H12B ... O08A	0.9500	2.2900	3.180(5)	155.00
	C122 - H12B ... O08B	0.9500	2.2400	3.086(5)	147.00
	C126 - H12D ... O119	1.0000	2.5700	3.306(4)	131.00
	C203 - H20B ... N224	0.9500	2.5500	3.334(4)	141.00
	C204 - H20C ... O208	0.9500	2.4300	2.824(3)	105.00

	C210 - H21B ... N206	0.9900	2.5100	2.877(3)	101.00
	C211 - H21C ... O220	0.9900	2.5900	3.273(3)	126.00
	C212 - H21E ... O219	1.0000	2.4500	2.974(3)	112.00
	C213 - H21G ... F216	0.9900	2.3900	2.782(3)	103.00
	C229 - H22A ... O308	0.9800	2.3900	3.300(3)	155.00
	C222 - H22B ... O308	0.9500	2.5200	3.274(3)	137.00
	C226 - H22D ... F328	1.0000	2.5200	3.109(3)	117.00
	C226 - H22D ... O220	1.0000	2.3400	3.077(3)	129.00
	C303 - H30B ... N324	0.9500	2.4400	3.354(3)	161.00
	C304 - H30C ... O308	0.9500	2.4200	2.812(3)	105.00
	C310 - H31A ... O308	0.9900	2.3100	2.668(3)	100.00
	C311 - H31D ... F316	0.9900	2.3200	2.692(3)	101.00
[0327]	C312 - H31E ... O319	1.0000	2.4900	3.040(3)	114.00
	C314 - H31I ... O202	0.9900	2.5000	3.364(3)	145.00
	C314 - H31I ... N306	0.9900	2.5100	2.892(3)	102.00
	C317 - H31J ... F226	0.9800	2.4900	3.342(3)	146.00
	C329 - H32A ... O208	0.9800	2.4400	3.334(3)	151.00
	C322 - H32B ... O208	0.9500	2.4700	3.246(3)	138.00
	C326 - H32D ... O08A	1.0000	2.3700	3.207(5)	140.00
	C326 - H32D ... O320	1.0000	2.5200	3.050(3)	113.00
	C404 - H40C ... O08A	0.9500	2.2800	2.728(4)	108.00
	C404 - H40C ... O08B	0.9500	2.4800	2.838(4)	102.00
	C404 - H40C ... O320	0.9500	2.5200	3.300(3)	139.00
	C422 - H42B ... O108	0.9500	2.4000	3.222(3)	144.00
	C426 - H42D ... O420	1.0000	2.4600	3.194(4)	130.00

[0328] 晶体结构的表示在图14及15中给出。对于两种结构,这些图通过PLATON程序生成(Spek, A.L.J. Appl. Cryst. 2003 36, 7-13)。

[0329] I-491分子含有一个硫原子,该硫原子可利用高分辨率数据收集来确定绝对构型(在低温下执行)。Flack  $x$ 参数根据异常散射方法来计算。它给出绝对结构,以便于达到足够估计标准偏差。根据理论,对于正确值(在 $3\text{esd.s}$ 之内),Flack  $x$ 参数的期望值为0,并且对于倒置绝对结构,该期望值为+1(Flack, H.D., Bernadinelli, G. Acta Cryst. 1999 A55, 908-915)。结果如下:考虑到构型C115:R;C215:R;C315:R;C415:R;Flack参数为0.003(13),其清楚地证明I-491形式D的此绝对构型。

[0330] 从低温实验确定的形式D的晶体结构产生了仿真绕射图案(图16)。可以将实验粉末绕射图案与这些理论图案之一进行比较,以证明晶体结构的性质。细微差异(若存在)可以通过粉末中的优先取向来解释。

[0331] I-491形式D的多晶型物晶体结构通过单晶X射线绕射确定,从而产生参考粉末图案。

[0332] 实例9.肌球蛋白活化测定

[0333] 使用生化分析来评估小分子剂活化牛心脏肌球蛋白酶促活性的能力,该生化分析将心脏肌球蛋白中ADP(二磷酸腺苷)的释放与由丙酮酸激酶及乳酸去氢酶组成的酶促偶合系统(PK/LDH)关联,并且监测NADH(在340nm下)吸亮度随时间的变化。PK通过将PEP(磷酸烯醇丙酮酸)转化为丙酮酸将ADP转化为ATP(三磷酸腺苷)。然后通过将NADH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)转化为NAD(氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸),通过LDH将丙酮酸转化为乳酸。心脏肌球蛋白的来源是以去膜肌原纤维形式来自牛心脏。在测试小分子剂之前,评估牛肌原纤维的钙反应性并且达成50% ( $pCa_{50}$ 或 $pCa \approx 6$ ) 或 $<5\%$  ( $pCa = 10$ ) 肌原纤维系统活化的钙浓度选择作为评估小分子剂活化活性的最终条件。在含有12mM PIPES(哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)), 2mM氯化镁, pH 6.8的缓冲溶液(PM12缓冲液)中测量所有酶促活性。在达成50%或 $<5\%$ 肌原纤维活化所需的所要游离钙浓度下,最终测定条件为1mg/mL牛心肌肌原纤维、0.4mM PK/LDH、50 $\mu$ M ATP、0.1mg/mL BSA(牛血清白蛋白)、10ppm消泡剂、2mM BME、0.5mM NADH、1.5mM PEP。

[0334] 在DMSO中产生一系列化合物稀释液,以便在DMSO固定浓度为3.3% (v/v)的情况下,在100 $\mu$ L的体积中达成最终所需浓度的化合物。通常将1 $\mu$ L系列稀释液添加到384孔板中以达成10点剂量响应。添加14 $\mu$ L含有牛心肌肌原纤维、PK/LDH及钙溶液(达成所需活化)的溶液后,通过添加15 $\mu$ L包含ATP、PEP及NADH的溶液来开始酶促反应。在PerkinElmer Envision读板器中在室温下使用透明底板跟踪反应进程。读板器配置为在动力学模式下读取340nm处的吸亮度15分钟。数据记录为相对于时间的吸亮度响应的斜率。将随时间变化的吸亮度响应的斜率标准化为含有DMSO的板上的斜率。然后将该标准化率绘制为小分子浓度的函数,并使用EXCEL XLfit将数据拟合为四参数拟合。将总响应增加20%或50%的浓度报告为 $AC_{20}$ 或 $AC_{50}$ 。在最高测试浓度下未能达成相应活化百分比的任何剂均报告为大于最高测试浓度的 $AC_{20}$ 或 $AC_{50}$ (即 $AC_{50} > 50\mu$ M)。

[0335] 表9. 选定化合物的肌球蛋白活化<sup>a</sup>

[0336]	化合物I-491	肌球蛋白活化
	形式A	+++

[0337] <sup>a</sup>+++代表肌球蛋白活化值 $AC_{20} < 2\mu$ M; ++代表肌球蛋白活化值 $AC_{20}$ 为 $2\mu$ M- $5\mu$ M; +代表肌球蛋白活化值 $AC_{20} > 5\mu$ M。

[0338] 实例10 心肌细胞收缩力测定。

[0339] 成年大鼠心室肌细胞的收缩力是通过使用IonOptix收缩力系统进行边缘检测来确定的。将在Tyrode缓冲液(137mM NaCl、3.7mM KCl、0.5mM MgCl<sub>2</sub>、1.5mM CaCl<sub>2</sub>、4mM HEPES、11mM葡萄糖)中的肌细胞的等分试样放置在灌注腔(20RC-27NE系列; Warner Instruments)中,让其黏附在盖玻片上,然后用37 $^{\circ}$ C Tyrode缓冲液灌注。肌细胞以1Hz及10V刺激。仅将具有清晰条纹、起搏前处于静止状态、细胞长度为120-180微米、基础分数缩短等于细胞长度的3-8%、收缩速度大于每秒100微米的肌细胞用于收缩实验。为了确定对化合物的反应,首先用Tyrodes缓冲液灌注肌细胞60秒,然后用化合物灌注5分钟并用Tyrodes缓冲液进行140秒冲洗。使用IonOptix软件连续记录数据。使用Ionwizard软件(IonOptix)分析收缩力数据。对于每个细胞,将10-20个收缩瞬变取平均值,并在基础(无化合物)及化合物处理的条件下进行比较。化合物活性是通过对于分数缩短(FS)的效应来测量的,其中分数缩短指收缩时细胞的峰长度除以标准化为未处理细胞的100%基础细胞长度的比率。

[0340] 表10. 所选化合物活化心肌细胞收缩<sup>a</sup>

[0341] 化合物I-491	10uM时的活性	3.0uM时的活性	1.0uM时的活性
形式A		++	+

[0342] <sup>a</sup>+代表分数缩短活化高于基础<20%。++代表分数缩短活化高于基础20%至50%。+++代表分数缩短活化高于基础50%以上。

[0343] 尽管出于清楚理解的目的已经通过图标及实例的方式详细地描述了前述发明,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围内进行某些改变及修改。另外,本文提供的每个参考文献通过引用整体并入本文,其程度如同每个参考文献通过引用单独并入。在本申请案与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下,以本申请案为准。

[0344] 等效物及范围

[0345] 在权利要求中,诸如「一个(种)(a/an)」及「该(the)」的冠词可以表示一个或多个,除非相反地指出或从上下文中显而易见。若在给定产品或过程中存在、使用或以其他方式涉及一个组成员、一个以上组成员或所有组成员,则认为在一个或多个组成员之间包括「或」的权利要求或描述得到满足,除非相反地指出或从上下文中显而易见。本发明包括其中在给定产品或过程中恰好存在、使用或以其他方式涉及一个组成员的实施例。本发明包括其中在给定产品或过程中存在、使用或以其他方式涉及一个以上组成员或所有组成员的实施例。

[0346] 此外,本发明涵盖所有变体、组合及置换,其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款及描述性术语引入另一权利要求中。例如,可以将依赖于另一权利要求的任何权利要求修改为包括在依赖于同一基本权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在要素以列表形式呈现的情况下,例如以马库什组格式,还揭示了要素的每个子组,并且可以从组中删除任何要素。应当理解,一般而言,在本发明或本发明的方面被称为包含特定要素及/或特征时,本发明或本发明的方面的某些实施例由这些要素及/或特征组成或基本上由这些要素及/或特征组成。为了简单起见,这些实施例未在本文中具体阐述。还应注意,术语「包括」及「包含」意欲是开放的,并允许包括附加要素或步骤。在给出范围时,包括端点。此外,除非另外指明或从上下文及本领域技术人员的理解中显而易见,否则在本发明的不同实施例中,表示为范围的值可以假定为所述范围内的任何特定值或子范围,直至范围下限的十分之一单位,除非上下文另有明确规定。

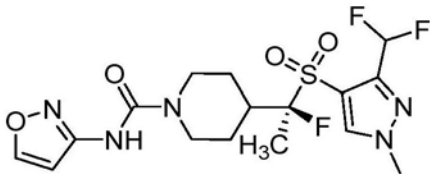
[0347] 本申请案涉及各种已发布的专利、公开的专利申请、期刊文章及其他出版物,所有这些以引用方式并入本文。若所引用的任何参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,落入先前技术范围内的本发明的任何特定实施例可以明确地从权利要求中的任何一个或多个中排除。因为此类实施例被认为是本领域技术人员已知的,所以即使在本文中并没有明确提出排除,也可以将它们排除。本发明的任何特定实施例可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与先前技术的存在有关。

[0348] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体实施例的许多等同方案。本文描述的本发明实施例的范围不意欲限于以上描述,而是如所附权利要求中所阐述。本领域技术人员将理解,可以在不背离如所附权利要求所限定的本发明的精神或范围的情况下,对该描述进行各种改变及修改。

[0349] 条款

[0350] 1. 一种包含式 (I-491) 的多晶型物的组合物:

[0351]



[0352] 其中该多晶型物是形式A。

[0353] 2. 如条款1的组合物,其中该多晶型物具有至少99.9%的手性纯度。

[0354] 3. 如条款1-2中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于以下至少一种:

[0355] a. 通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自6.62、10.98、13.26、14.48、15.02、15.48、15.78、16.08、16.32、17.72、19.26、19.86、19.94、20.44、21.68、21.90、22.04、22.60、23.78、26.16、26.36、26.58、27.24、及28.04度的两个或更多个峰;或

[0356] b. DSC热分析图,该热分析图显示在约181-200°C下有吸热。

[0357] 4. 如条款1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在10.98、15.78、16.08、20.44、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0358] 5. 如条款1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、10.98、16.08、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0359] 6. 如条款1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.78、16.08、及23.78度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0360] 7. 如条款1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、15.78、16.08、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0361] 8. 如条款1至3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在6.62、17.72、23.78、及26.58度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0362] 9. 如条款1-3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于与图1A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0363] 10. 如条款1-3中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于与图1B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0364] 11. 如条款1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.00、8.00至8.90、11.40至12.60、16.80至17.20、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0365] 12. 如条款1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在24.40至24.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0366] 13. 如条款1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照

射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.00、11.40至12.60、及24.40至24.80度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0367] 14.如条款1至10中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在11.40至12.60度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0368] 15.如条款1至14中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于开始熔融为约181°C。

[0369] 16.如条款1至15中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于熔点为 $191^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0370] 17.如条款1至16中任一项的组合物,其中该多晶型物的特征在于与图2所示基本相同的DSC热分析图。

[0371] 18.如条款1至17中任一项的组合物,其中该多晶型物具有三斜晶系及P1空间群。

[0372] 19.如条款1-18中任一项的组合物,其中该多晶型物的晶胞尺寸为 $a=6.403\text{\AA}$ ,  $b=11.343\text{\AA}$ ,  $c=13.507\text{\AA}$ ,  $\alpha=81.91^\circ$ ,  $\beta=85.73^\circ$ , 及  $\gamma=85.18^\circ$ 。

[0373] 20.如条款1-19中任一项的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的其他形式。

[0374] 21.如条款1至20中任一项的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的形式D。

[0375] 22.如条款1至21中任一项的组合物,其中该组合物基本上不含非晶形I-491。

[0376] 23.一种包含I-491的形式A的组合物,其中该组合物大于或等于99.5重量%的I-491的形式A。

[0377] 24.一种包含I-491的形式A的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。

[0378] 25.如条款24的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。

[0379] 26.如条款24-25中任一项的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。

[0380] 27.如条款24-26中任一项的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。

[0381] 28.如条款24-27中任一项的组合物,其中I-491的形式A的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

[0382] 29.一种包含I-491的形式A及I-491的形式D的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于80:20。

[0383] 30.如条款29的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于90:10。

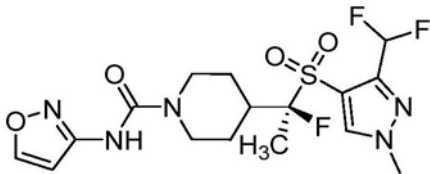
[0384] 31.如条款29-30中任一项的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于95:5。

[0385] 32.如条款29-31中任一项的组合物,其中I-491的形式A与I-491的形式D的量的摩尔比等于或大于99:1。

[0386] 33.一种医药组合物,其包含有效量的如条款1至32中任一项的组合物及医药学上可接受的载剂。

[0387] 34. 一种式 (I-491) 的多晶型物:

[0388]



[0389] 其中该多晶型物是I-491的形式B。

[0390] 35. 如条款34的多晶型物,其中该多晶型物具有至少99.9%的手性纯度。

[0391] 36. 如条款34至35中任一项的多晶型物,其特征在于以下至少一种:

[0392] a. 通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示并且选自7.32、7.88、10.20、10.88、13.40、14.68、15.24、15.42、16.28、17.70、18.48、19.02、20.18、20.70、21.56、21.98、22.94、23.16、23.86、24.24、24.78、25.38、26.40、26.88、及28.74度的两个或更多个峰;或

[0393] b. DSC热分析图,该热分析图显示在约170-185 $^\circ\text{C}$ 下有吸热。

[0394] 37. 如条款34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.42、16.28、19.02、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0395] 38. 如条款34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在15.42、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0396] 39. 如条款34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.88、10.20、20.70、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0397] 40. 如条款34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.32、7.88、10.20、及18.48度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0398] 41. 如条款34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.32、16.28、及26.88度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0399] 42. 如条款34至36中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案具有在7.88、15.42、17.70、及21.56度中的各处的以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 度表示的峰。

[0400] 43. 如条款34至42中任一项的多晶型物,其特征在于与图6A所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0401] 44. 如条款34至42中任一项的多晶型物,其特征在于与图6B所示基本相同的X射线粉末绕射图案。

[0402] 45. 如条款34至44中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.80及8.15至9.00度中的各处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0403] 46. 如条款34至44中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射

线粉末绕射图案,该图案缺乏在0至6.80度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0404] 47.如条款34至44中任一项的多晶型物,其特征在于通过用Cu-K $\alpha$ 照射获得的X射线粉末绕射图案,该图案缺乏在8.15至9.00度处的以 $2\theta \pm 0.05^\circ$ 度表示的峰。

[0405] 48.如条款34至47中任一项的多晶型物,其特征在于开始熔融为约170°C。

[0406] 49.如条款34至48中任一项的多晶型物,其特征在于熔点为 $178^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0407] 50.如条款34至49中任一项的多晶型物,其特征在于约185-200°C下的第二次吸热。

[0408] 51.如条款34至50中任一项的多晶型物,其特征在于第二熔点为 $192.7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0409] 52.如条款34至51中任一项的多晶型物,其特征在于与图4所示基本相同的DSC热分析图。

[0410] 53.如条款34至52中任一项的多晶型物,其中该多晶型物具有三斜晶系及P1空间群。

[0411] 54.如条款34至53中任一项的多晶型物,其中该多晶型物的晶胞尺寸为 $a=11.926\text{\AA}$ ,  $b=13.239\text{\AA}$ ,  $c=13.511\text{\AA}$ ,  $\alpha=65.40^\circ$ ,  $\beta=80.08^\circ$ , 及  $\gamma=89.18^\circ$ 。

[0412] 55.一种包含如条款34至54中任一项的多晶型物的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的其他形式。

[0413] 56.一种包含如条款34至55中任一项的多晶型物的组合物,其中该组合物基本上不含I-491的形式A及/或D。

[0414] 57.一种包含如条款34至56中任一项的多晶型物的组合物,其中该组合物基本上不含非晶形I-491。

[0415] 58.一种包含I-491的形式B的组合物,其中该组合物是大于或等于99.5重量%的I-491的形式B。

[0416] 59.一种包含I-491的形式B的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于80:20。

[0417] 60.如条款59的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于90:10。

[0418] 61.如条款59-60中任一项的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于95:5。

[0419] 62.如条款59-61中任一项的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99:1。

[0420] 63.如条款59-62中任一项的组合物,其中I-491的形式B的量与其他形式的量的总和的摩尔比等于或大于99.5:0.5。

[0421] 64.一种医药组合物,其包含有效量的如条款34至54中任一项的多晶型物或如条款55至63中任一项的组合物、及医药学上可接受的载剂。

[0422] 65.一种医药组合物,其包含:

[0423] a. I-491的形式A;及

[0424] b. 一种或多种稀释剂。

[0425] 66.如条款65的医药组合物,其进一步包含:

[0426] a. I-491的形式A;

- [0427] b. 一种或多种稀释剂; 及
- [0428] c. 崩解剂。
- [0429] 67. 如条款66的医药组合物, 其进一步包含:
- [0430] a. I-491的形式A;
- [0431] b. 一种或多种稀释剂;
- [0432] c. 崩解剂; 及
- [0433] d. 黏合剂。
- [0434] 68. 如条款67的医药组合物, 其进一步包含:
- [0435] a. I-491的形式A;
- [0436] b. 一种或多种稀释剂;
- [0437] c. 崩解剂;
- [0438] d. 黏合剂; 及
- [0439] e. 润滑剂。
- [0440] 69. 如条款65至68中任一项的医药组合物, 其中该一种或多种稀释剂选自由以下组成的群: 碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及任何前述稀释剂的混合物。
- [0441] 70. 如条款66至68中任一项的医药组合物, 其中该崩解剂选自由以下组成的群: 琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠以及任何前述崩解剂的混合物。
- [0442] 71. 如条款67至68中任一项的医药组合物, 其中该黏合剂选自由以下组成的群: 淀粉(例如玉米淀粉及淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物(extract of Irish moss)、潘瓦尔树胶(panwar gum)、哥地胶(ghatti gum)、伊萨波尔豆壳的黏液(mucilage of isapol husks)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基吡咯啉酮)、硅酸铝镁(Veegum<sup>®</sup>)及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇及任何前述黏合剂的混合物。
- [0443] 72. 如条款68的医药组合物, 其中该润滑剂选自由以下组成的群: 硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及任何前述润滑剂的混合物。
- [0444] 73. 一种医药组合物, 其包含I-491的形式A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素、及硬脂酸镁。
- [0445] 74. 一种治疗选自由收缩功能障碍、舒张功能障碍、HF<sub>r</sub>EF、HF<sub>p</sub>EF、慢性心脏衰竭及急性心脏衰竭组成的群的疾病的方法, 该方法包含向有需要的受试者投与有效量的如条款34-54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、如条款1-32及55-63中任一项的组合物、或如条款33、64-73及113-121中任一项的医药组合物。
- [0446] 75. 根据条款74的方法, 其中该多晶型物或该医药组合物以IV调配物的形式投与以治疗急性心脏衰竭。

- [0447] 76. 一种治疗收缩功能障碍的方法,其包含向有需要的受试者投与有效量的如条款34-54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、如条款1-32及55-63中任一项的组合物、或如条款33、64-73及113-121中任一项的医药组合物。
- [0448] 77. 如条款76的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。
- [0449] 78. 如条款76的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。
- [0450] 79. 一种治疗HF<sub>r</sub>EF的方法,其包含向有需要的受试者投与有效量的如条款34-54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、如条款1-32及55-63中任一项的组合物、或如条款33、64-73及113-121中任一项的医药组合物。
- [0451] 80. 如条款79的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。
- [0452] 81. 如条款79的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。
- [0453] 82. 一种治疗扩张性心肌症(DCM)的方法,其包含向有需要的受试者投与有效量的如条款34-54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、如条款1-32及55-63中任一项的组合物、或如条款33、64-73及113-121中任一项的医药组合物。
- [0454] 83. 如条款82的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。
- [0455] 84. 如条款82的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。
- [0456] 85. 一种与旨在治疗心脏衰竭的疗法结合来治疗疾病的方法,该疾病的特征在于左心室收缩功能障碍或由于收缩功能障碍所导致的症状或运动能力降低,该方法包含向有需要的受试者投与有效量的如条款34-54中任一项的多晶型物、或其医药学上可接受的盐、如条款1-32及55-63中任一项的组合物、或如条款33、64-73及113-121中任一项的医药组合物。
- [0457] 86. 如条款85的方法,其中该多晶型物是I-491的形式B。
- [0458] 87. 如条款85的方法,其中该多晶型物是I-491的形式A。
- [0459] 88. 如条款74至87中任一项的方法,与通过下调心脏的神经激素刺激并试图防止心脏重塑来阻止心脏衰竭进展的疗法(例如ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 $\beta$ 阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂)相结合。
- [0460] 89. 如条款74至87中任一项的方法,与通过刺激心脏收缩力改善心脏功能的疗法(例如,正性肌力剂,例如 $\beta$ -肾上腺素能促效剂多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制剂米力农)相结合。
- [0461] 90. 如条款74至87中任一项的方法,与减少心脏前负荷的疗法(例如利尿药,例如呋塞米(furosemide))相结合。
- [0462] 91. 如条款74至87中任一项的方法,与减少后负荷的疗法(任何种类的血管扩张剂,包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)相结合。
- [0463] 92. 如条款74至87中任一项的方法,其中该化合物与 $\beta$ 阻断剂组合投与。
- [0464] 93. 一种I-491的多晶型物,其中该多晶型物是I-491的形式A,其通过包括以下步骤的过程制备:通过缓慢蒸发在甲醇及水的混合物中使I-491重结晶。
- [0465] 94. 一种I-491的多晶型物,其中该多晶型物是I-491的形式B,其通过包括以下步骤的过程制备:在乙腈及水的混合物中使I-491重结晶。
- [0466] 95. 如条款94的多晶型物,其中该过程在选自25°C至70°C的温度下进行。

[0467] 96. 如条款94-95中任一项的多晶型物,其中该过程在室温下进行。

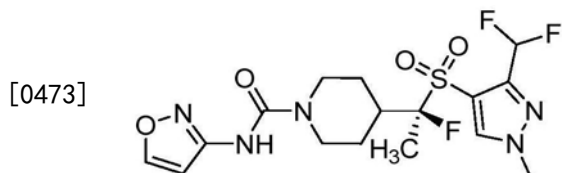
[0468] 97. 一种I-491的多晶型物,其中该多晶型物是I-491的形式B,其通过包括以下步骤的过程来制备:使I-491自I-491于溶剂中的浆液中再结晶,该溶剂选自由水、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、甲基异丁基酮、乙醇及水的混合物、甲醇及水的混合物以及水组成的群。

[0469] 98. 如条款97的多晶型物,其中该溶剂是乙醇、甲醇、乙酸乙酯或甲基异丁基酮。

[0470] 99. 如条款98的多晶型物,其中该过程在选自20°C至50°C的温度下进行。

[0471] 100. 如条款98-99中任一项的多晶型物,其中该过程在室温下进行。

[0472] 101. 一种包含式(I-491)的多晶型物的组合物:

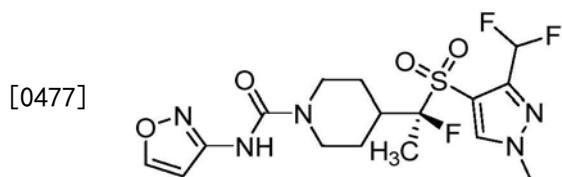


[0474] 其中该多晶型物是I-491的形式A,其中I-491的形式A的特征在于具有三斜晶系及P1空间群。

[0475] 102. 如条款101的组合物,其中该多晶型物具有

$a = 6.403 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.343 \text{ \AA}$ ,  $c = 13.507 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 81.91^\circ$ ,  $\beta = 85.73^\circ$ , 及  $\gamma = 85.18^\circ$  的晶胞尺寸。

[0476] 103. 一种式(I-491)的多晶型物:



[0478] 其中该多晶型物是I-491的形式B,其中I-491的形式B的特征在于具有三斜晶系及P1空间群。

[0479] 104. 如条款103的多晶型物,其中该多晶型物具有  $a = 11.926 \text{ \AA}$ ,  $b = 13.239 \text{ \AA}$ ,  $c = 13.511 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 65.40^\circ$ ,  $\beta = 80.08^\circ$ , 及  $\gamma = 89.18^\circ$  的晶胞尺寸。

[0480] 105. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于75重量% I-491形式A。

[0481] 106. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于85重量% I-491形式A。

[0482] 107. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于90重量% I-491形式A。

[0483] 108. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于95重量% I-491形式A。

[0484] 109. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于98重量% I-491形式A。

[0485] 110. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于99重量% I-491形式A。

[0486] 111. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于99.5重

量%I-491形式A。

[0487] 112. 如条款1及101-102中任一项的组合物,其中该组合物包含大于或等于99.9重量%I-491形式A。

[0488] 113. 一种医药组合物,其包含:

[0489] a. I-491的形式B;及

[0490] b. 一种或多种稀释剂。

[0491] 114. 如条款113的医药组合物,其进一步包含:

[0492] a. I-491的形式B;

[0493] b. 一种或多种稀释剂;及

[0494] c. 崩解剂。

[0495] 115. 如条款114的医药组合物,其进一步包含:

[0496] a. I-491的形式B;

[0497] b. 一种或多种稀释剂;

[0498] c. 崩解剂;及

[0499] d. 黏合剂。

[0500] 116. 如条款115的医药组合物,其进一步包含:

[0501] a. I-491的形式B;

[0502] b. 一种或多种稀释剂;

[0503] c. 崩解剂;

[0504] d. 黏合剂;及

[0505] e. 润滑剂。

[0506] 117. 如条款113至116中任一项的医药组合物,其中该一种或多种稀释剂选自由以下组成的群:碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及任何前述稀释剂的混合物。

[0507] 118. 如条款114至116中任一项的医药组合物,其中该崩解剂选自由以下组成的群:琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠以及任何前述崩解剂的混合物。

[0508] 119. 如条款115至116中任一项的医药组合物,其中该黏合剂选自由以下组成的群:淀粉(例如玉米淀粉及淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔树胶、哥地胶、伊萨波尔豆壳的黏液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基吡咯啉酮)、硅酸铝镁(Veegum®)及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇及任何前述黏合剂的混合物。

[0509] 120. 如条款116的医药组合物,其中该润滑剂选自由以下组成的群:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及任何前述润滑剂的混合物。

[0510] 121. 一种医药组合物,其包含I-491的形式B、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧

甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素、及硬脂酸镁。

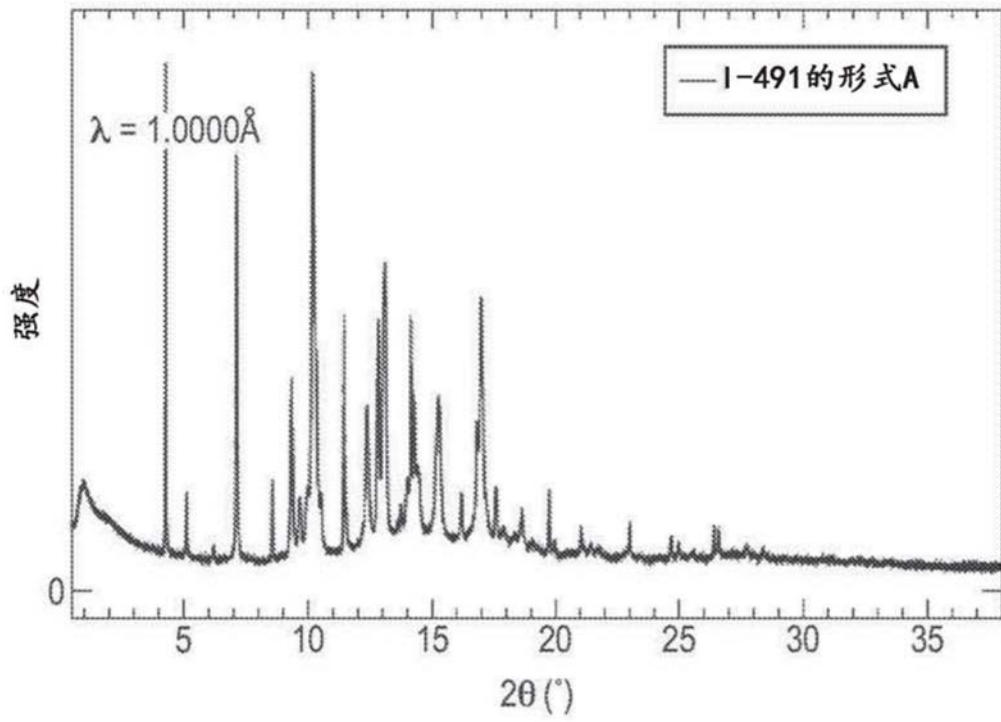


FIG.1A

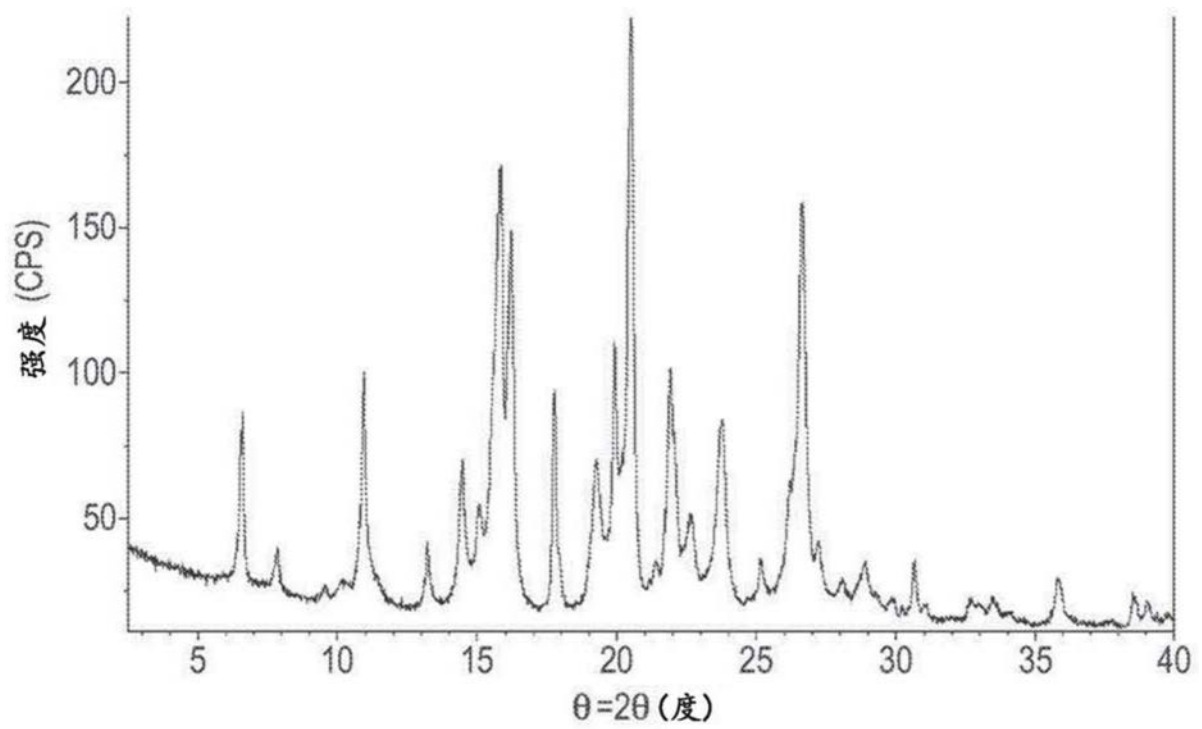


FIG.1B

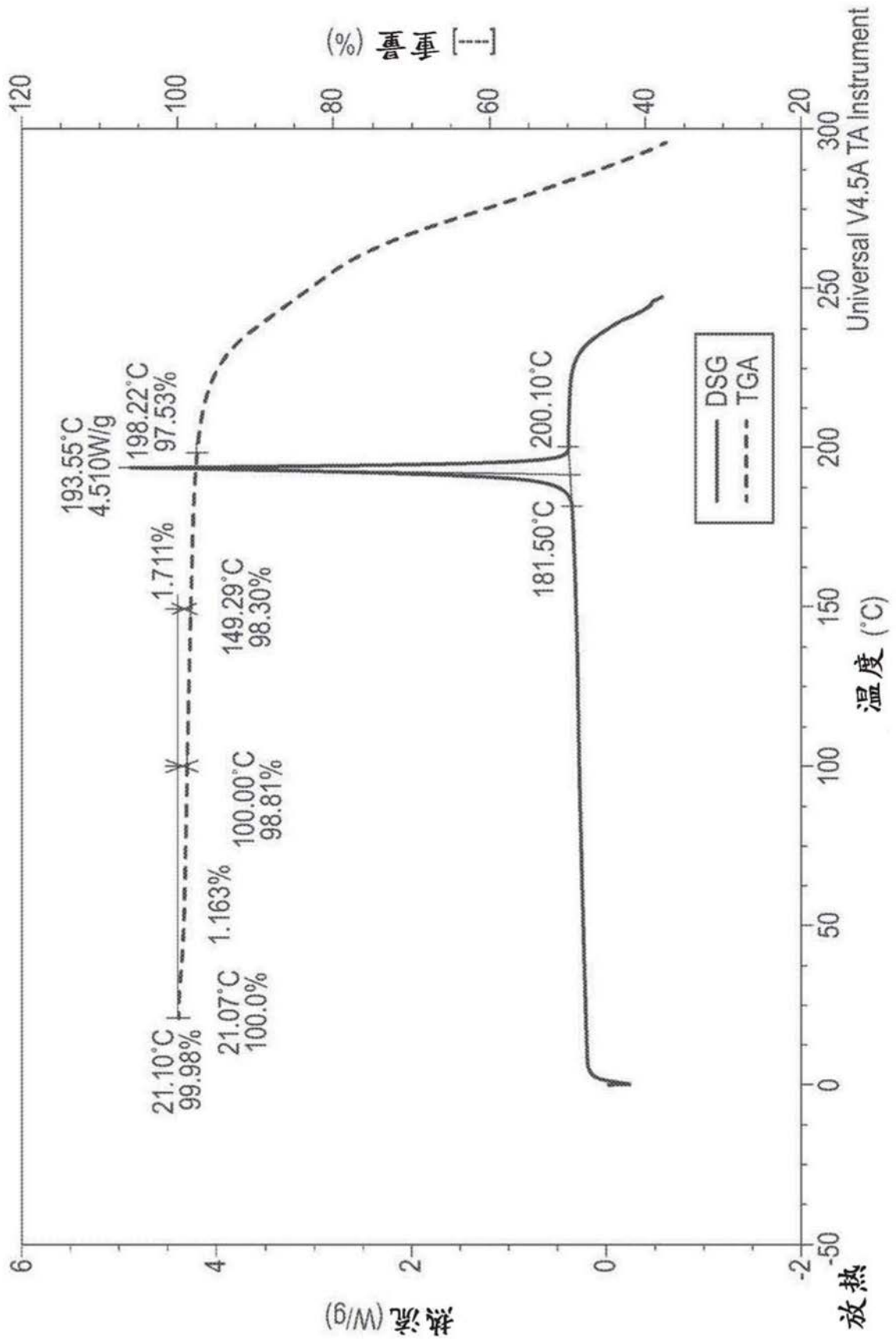


FIG.2

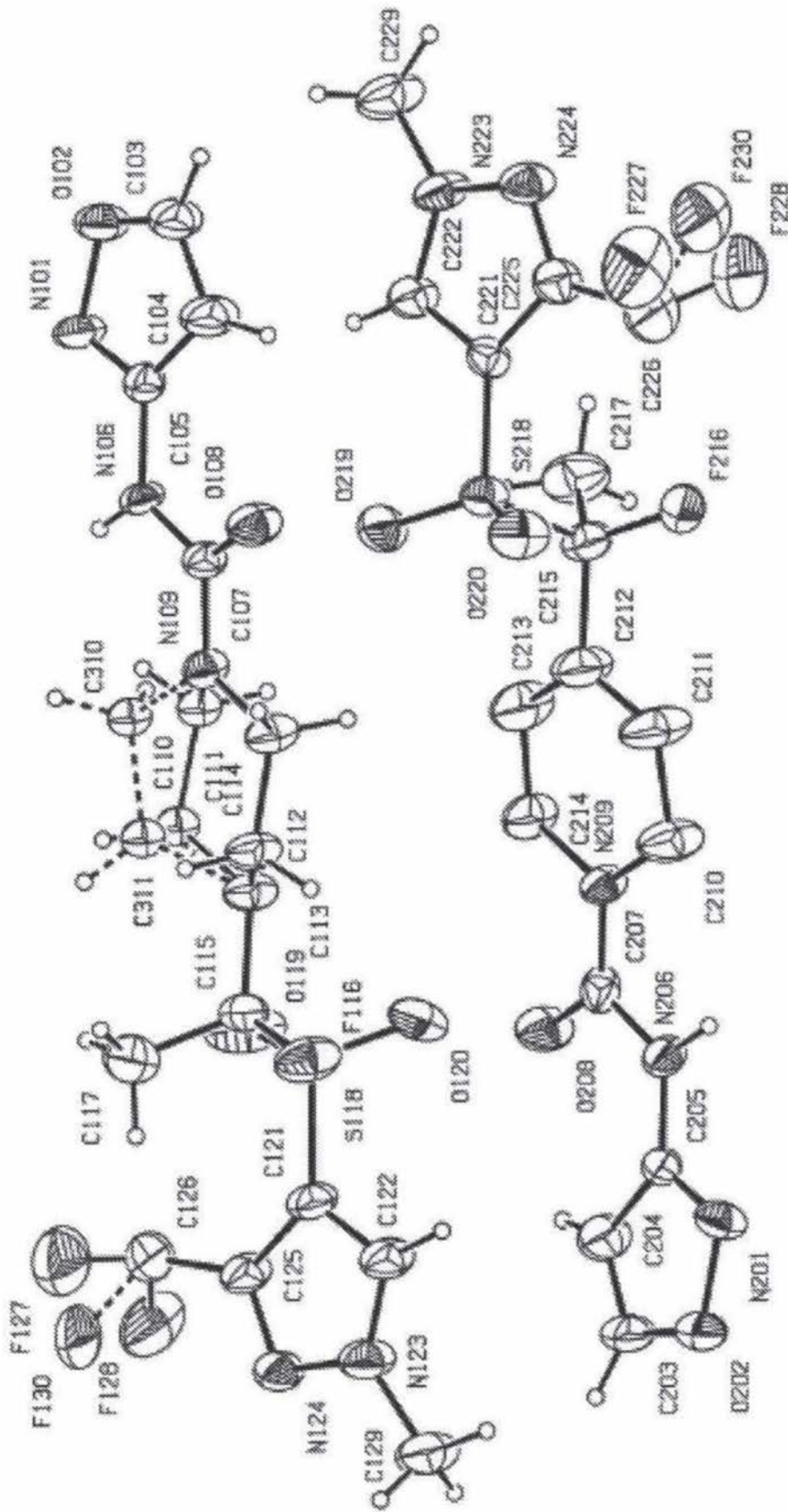


FIG.3

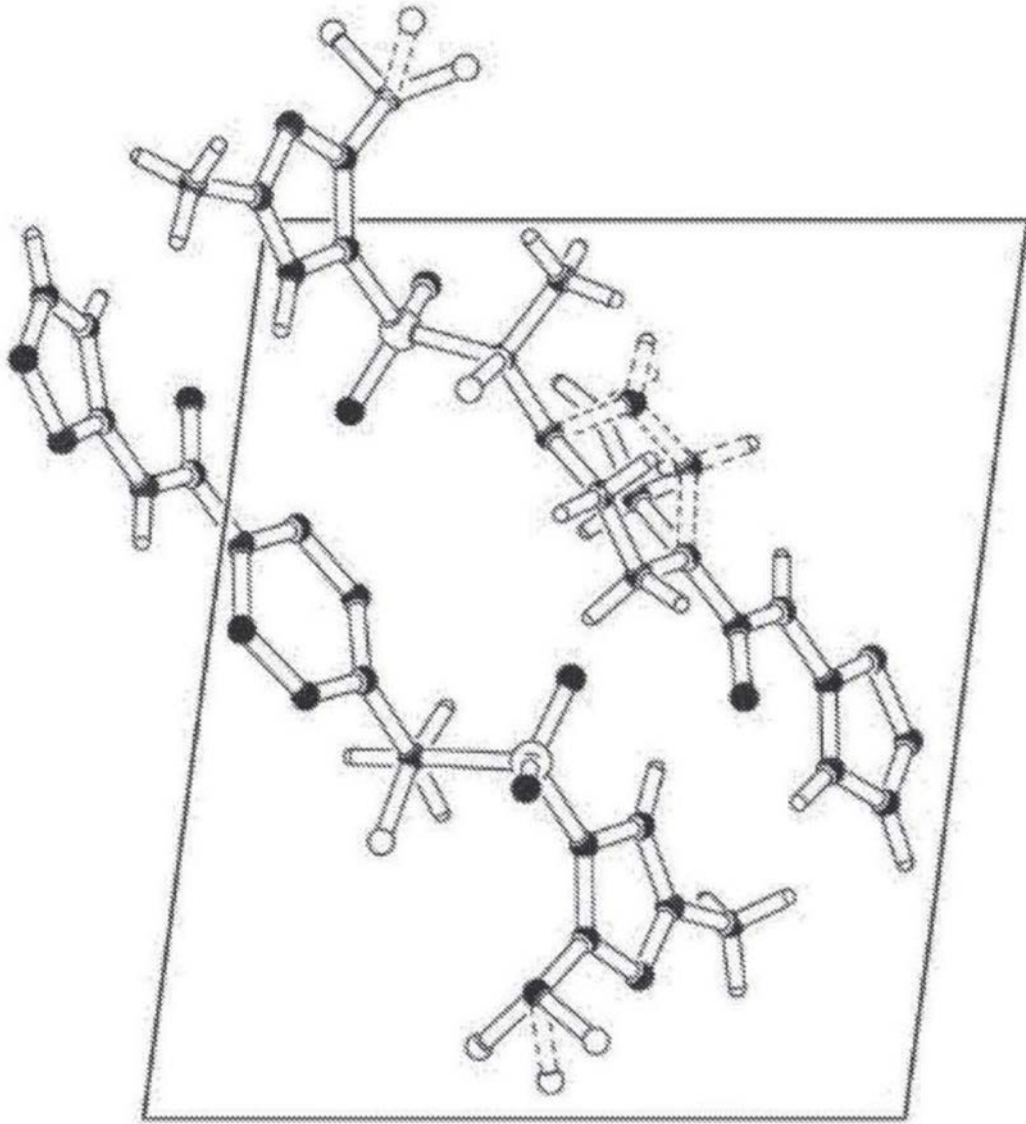


FIG.4

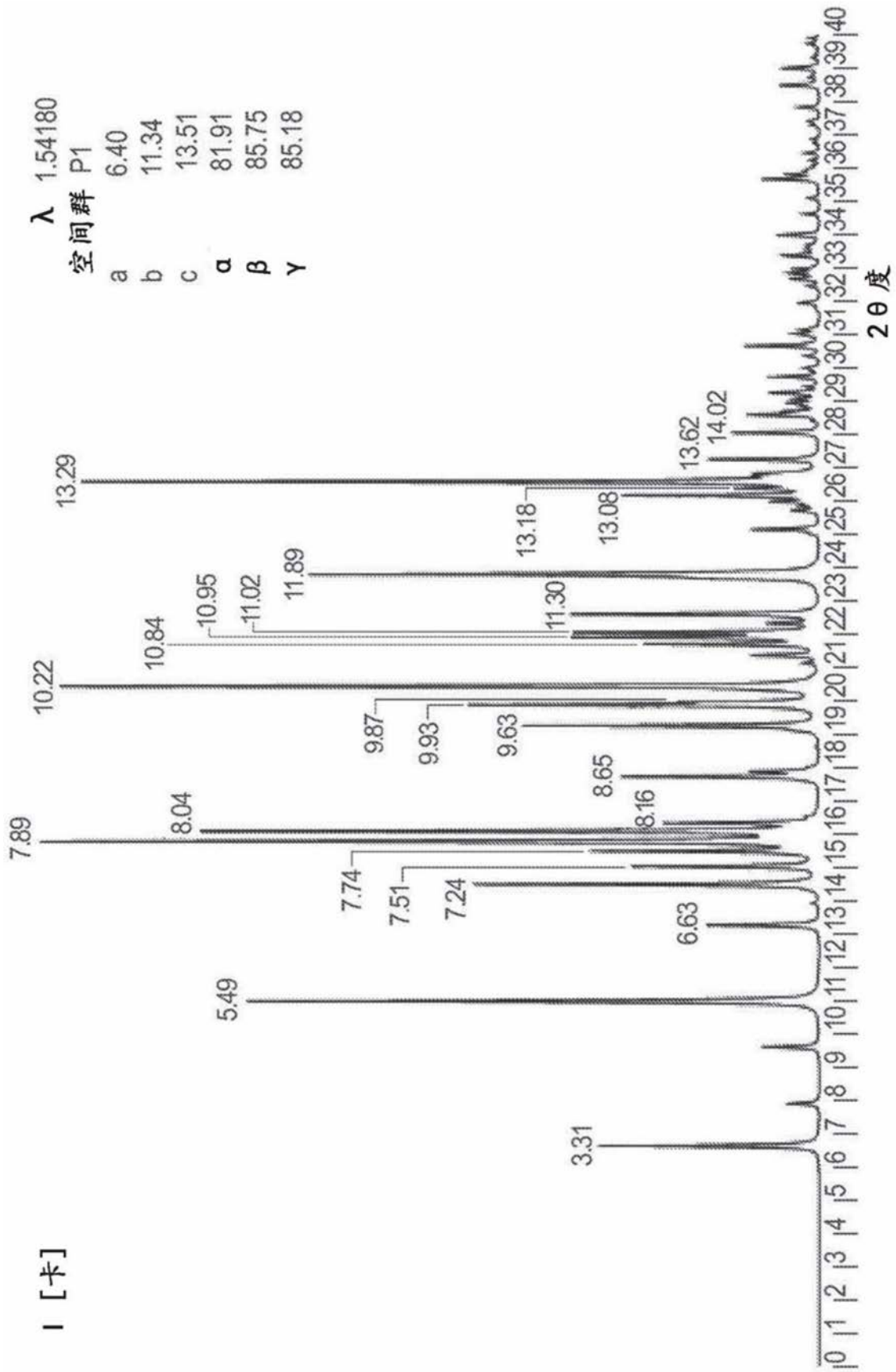


FIG.5

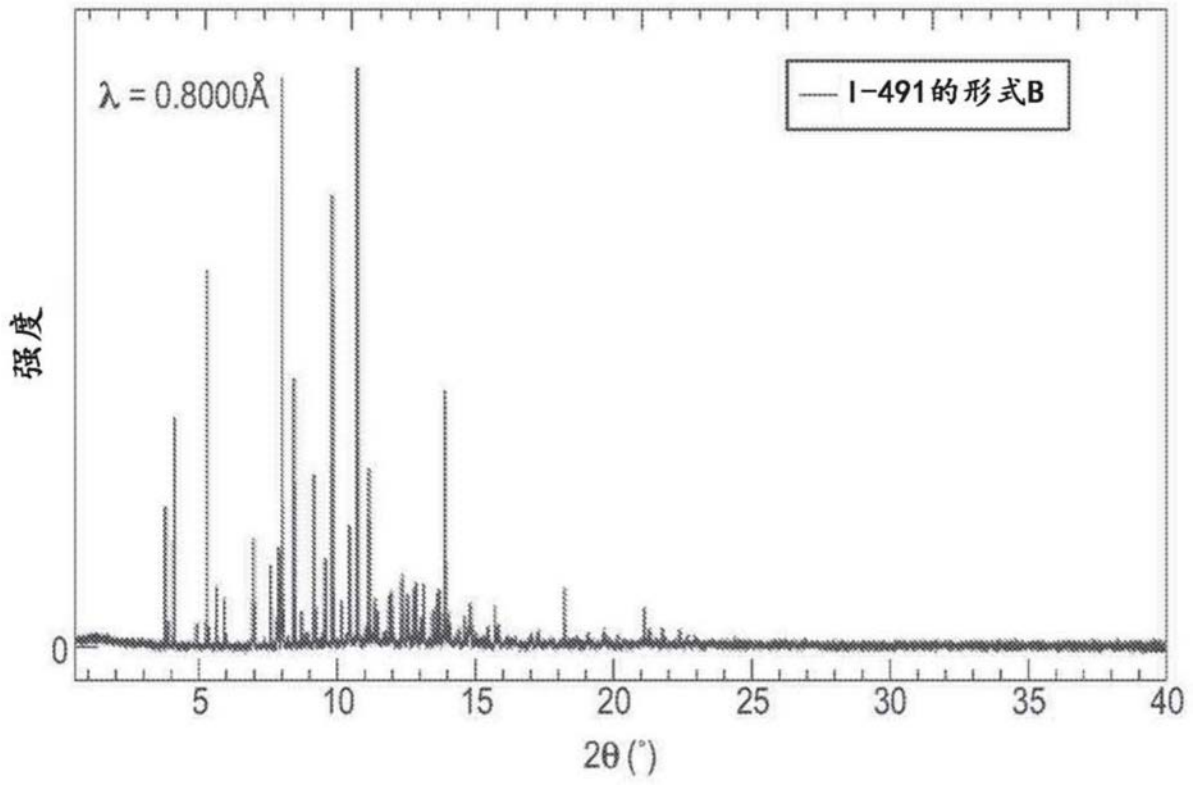


FIG.6A

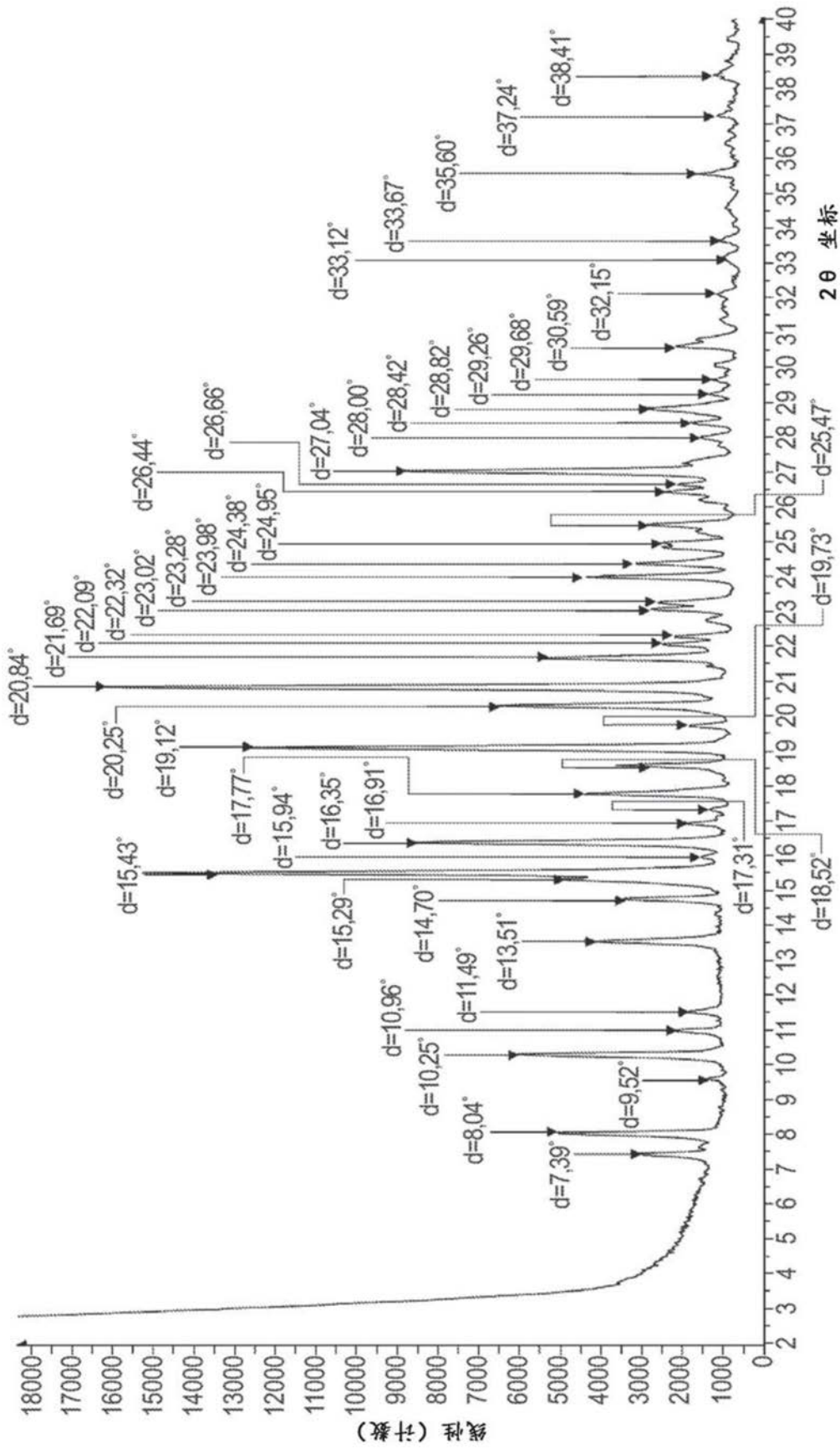


FIG. 6B

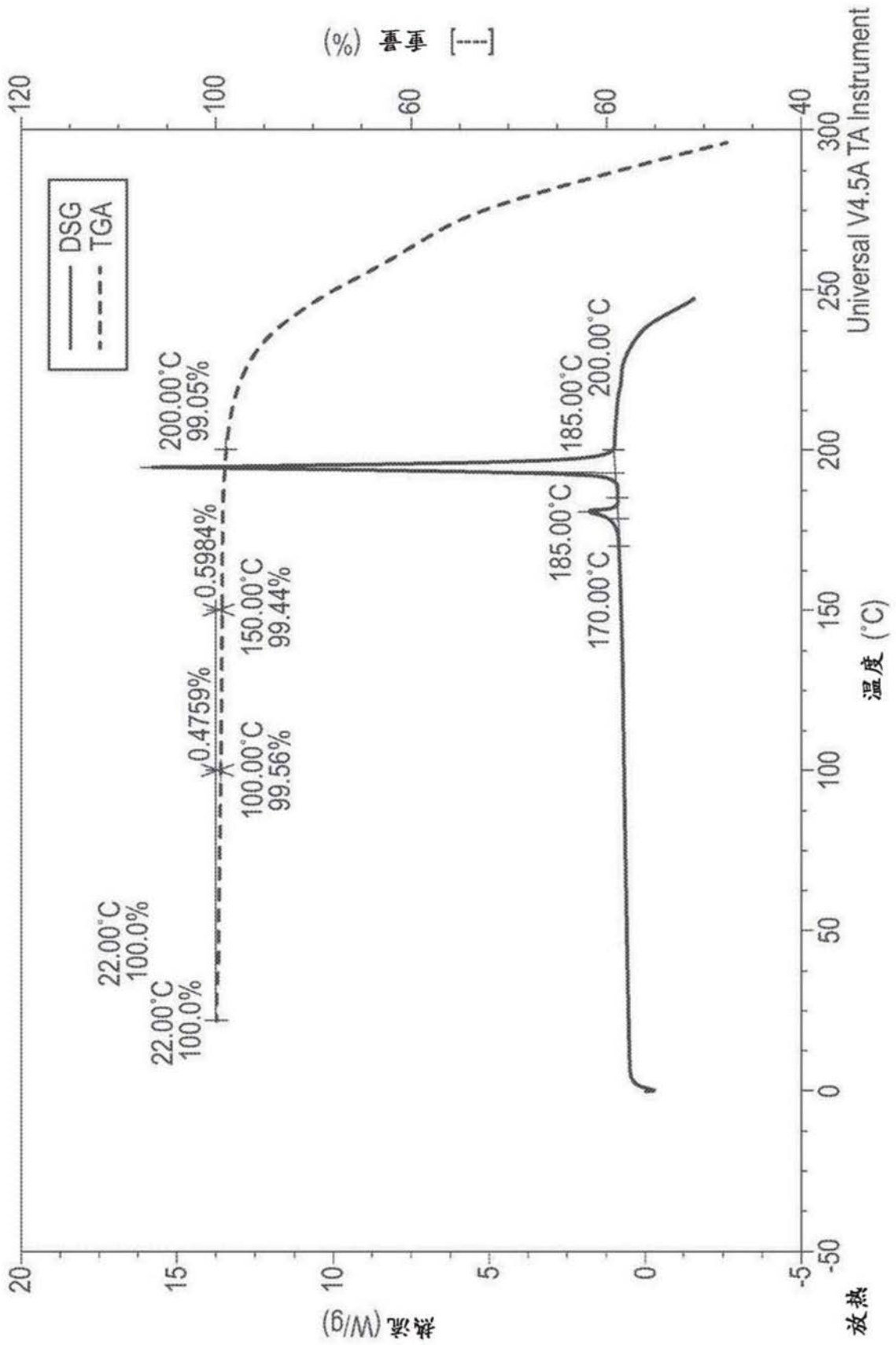


FIG.7

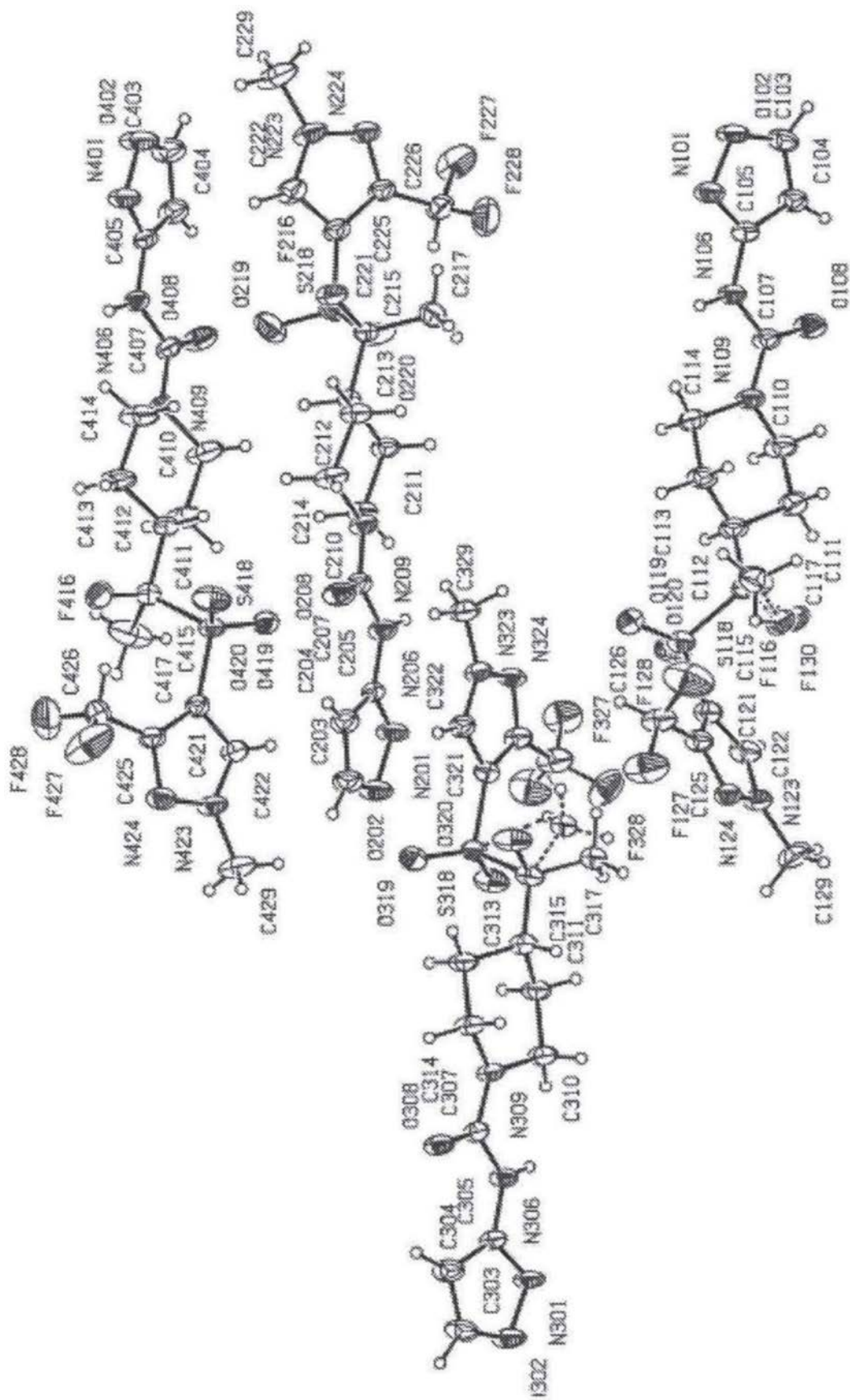


FIG.8

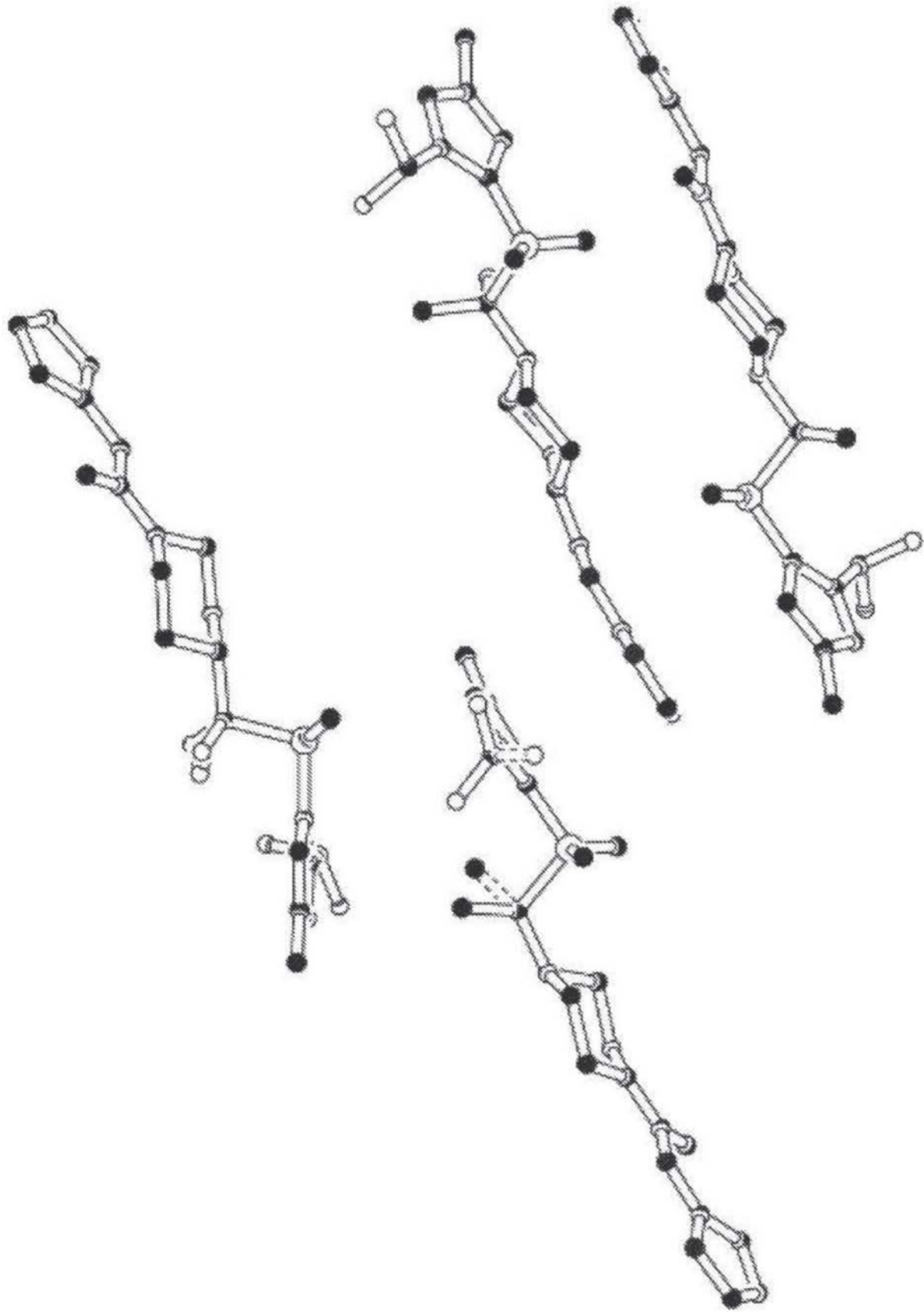


FIG.9

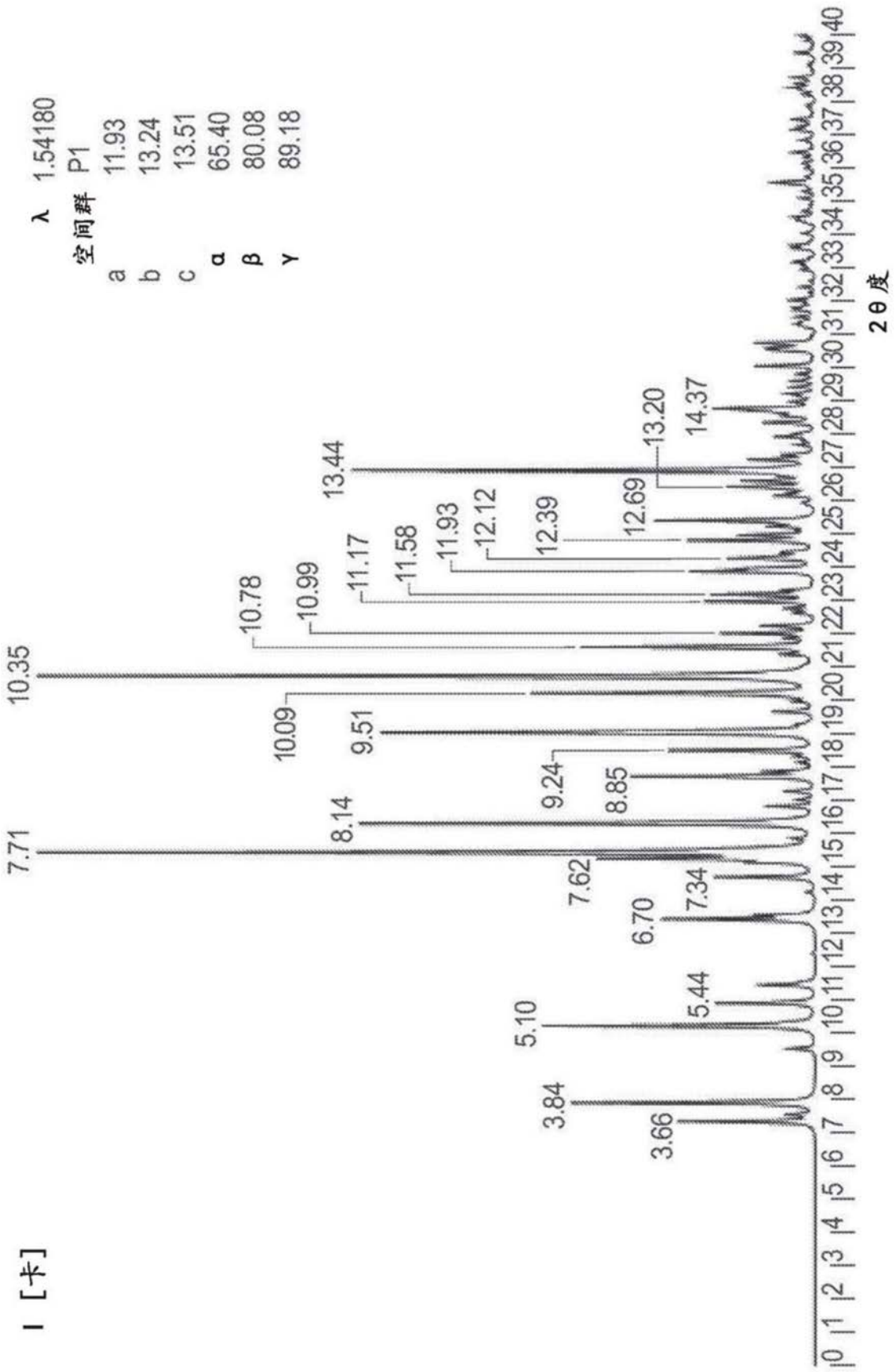


FIG.10

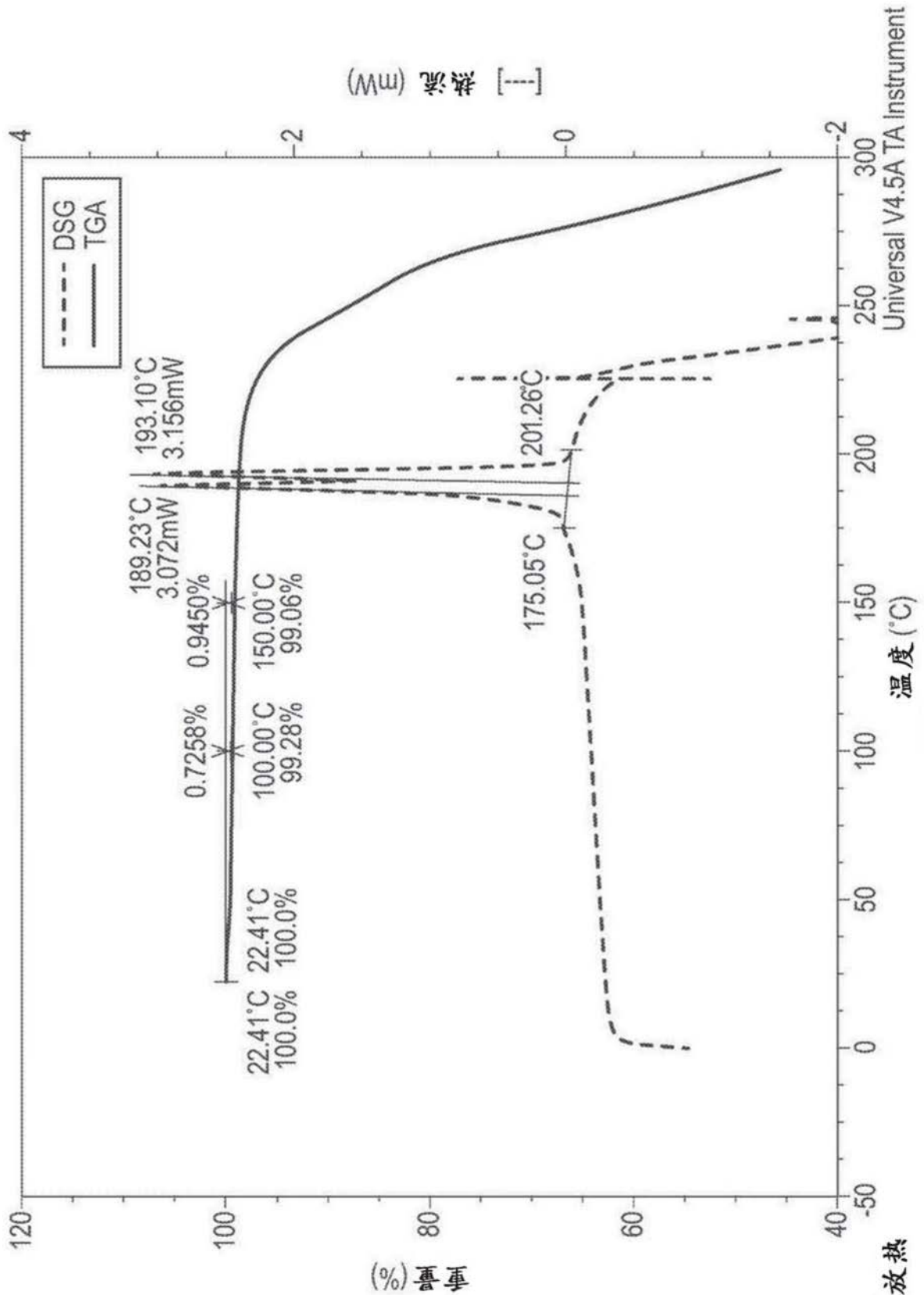


FIG.11



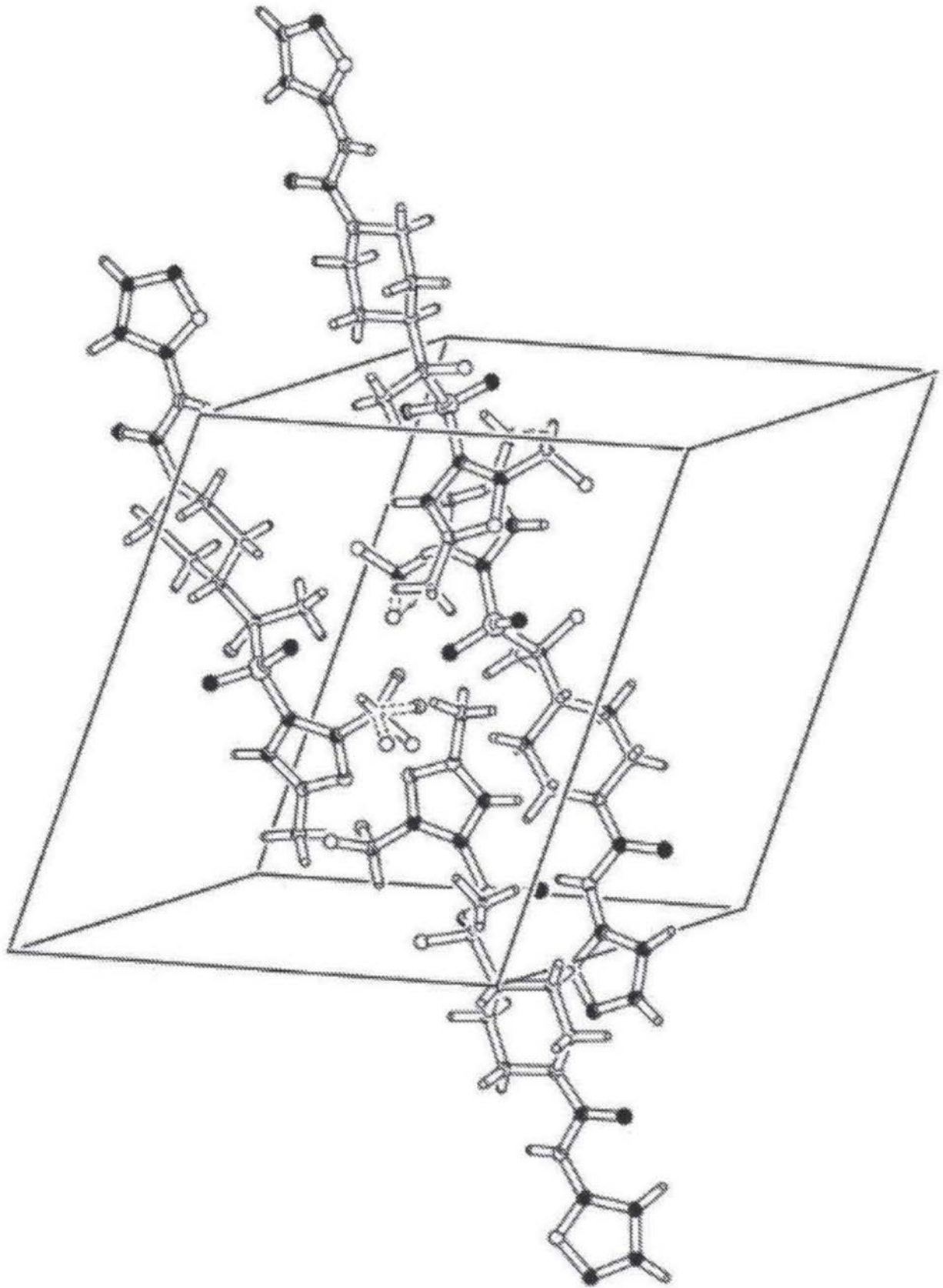


FIG. 12B

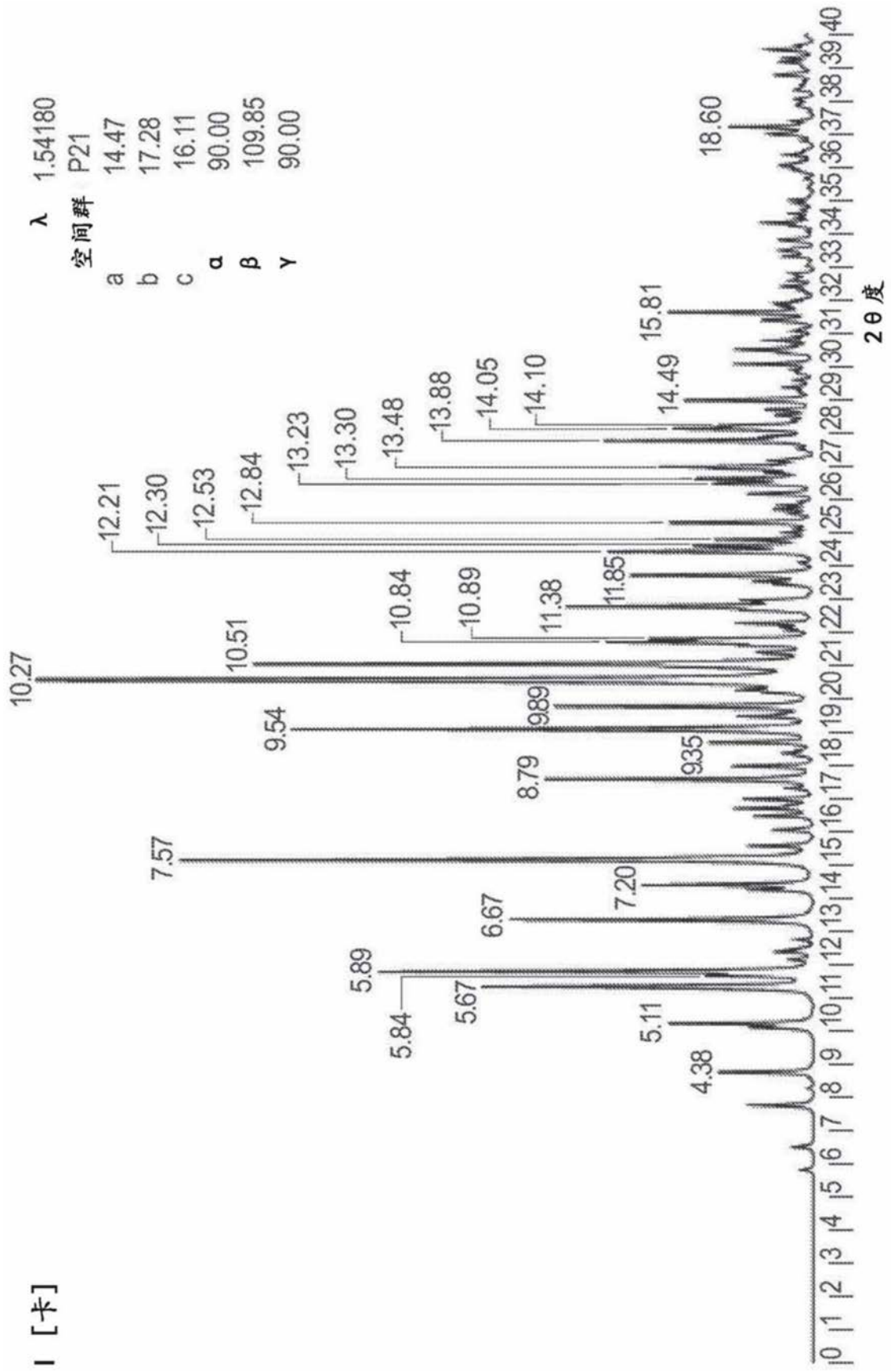


FIG. 13A

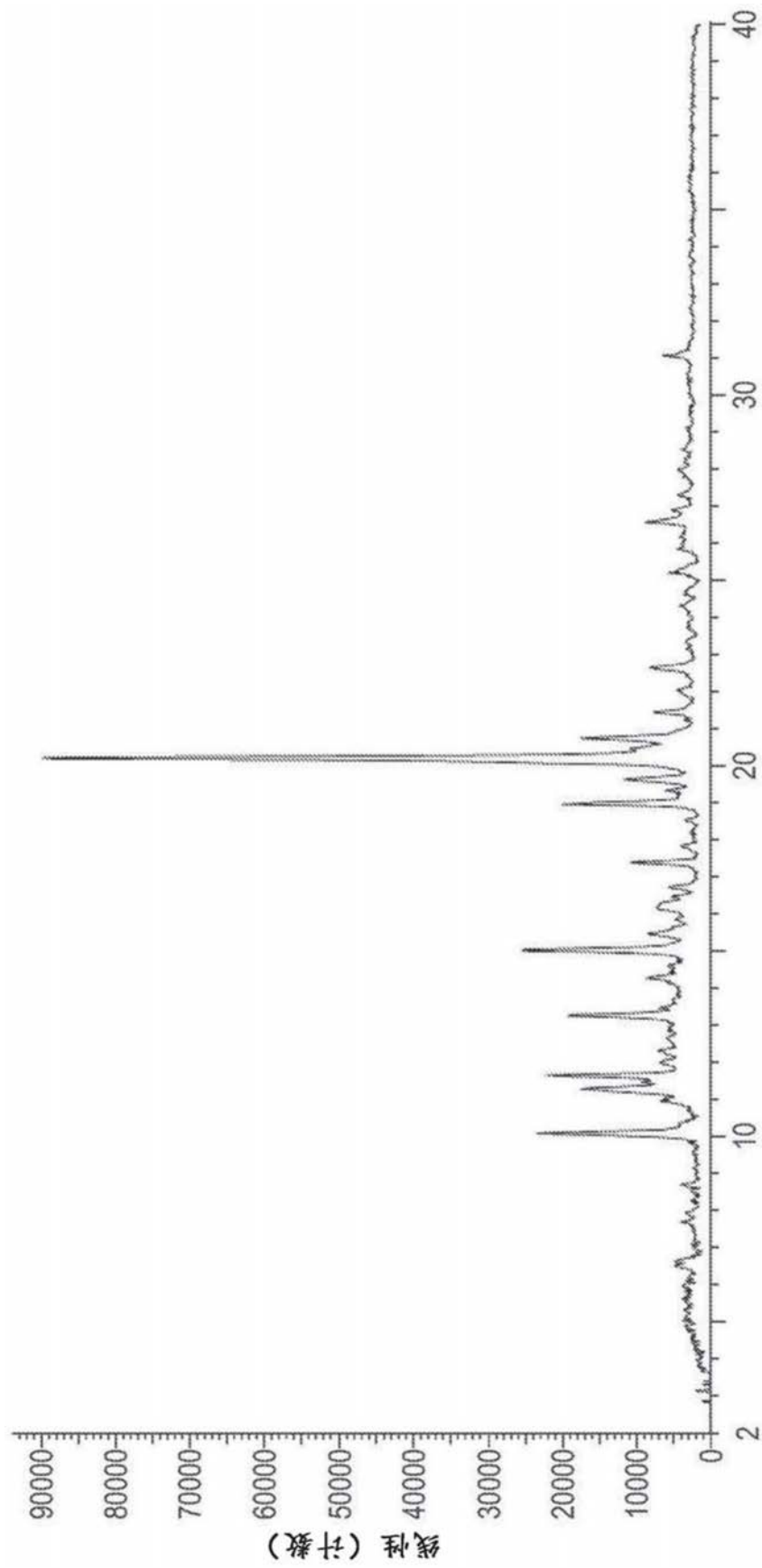


FIG.13B

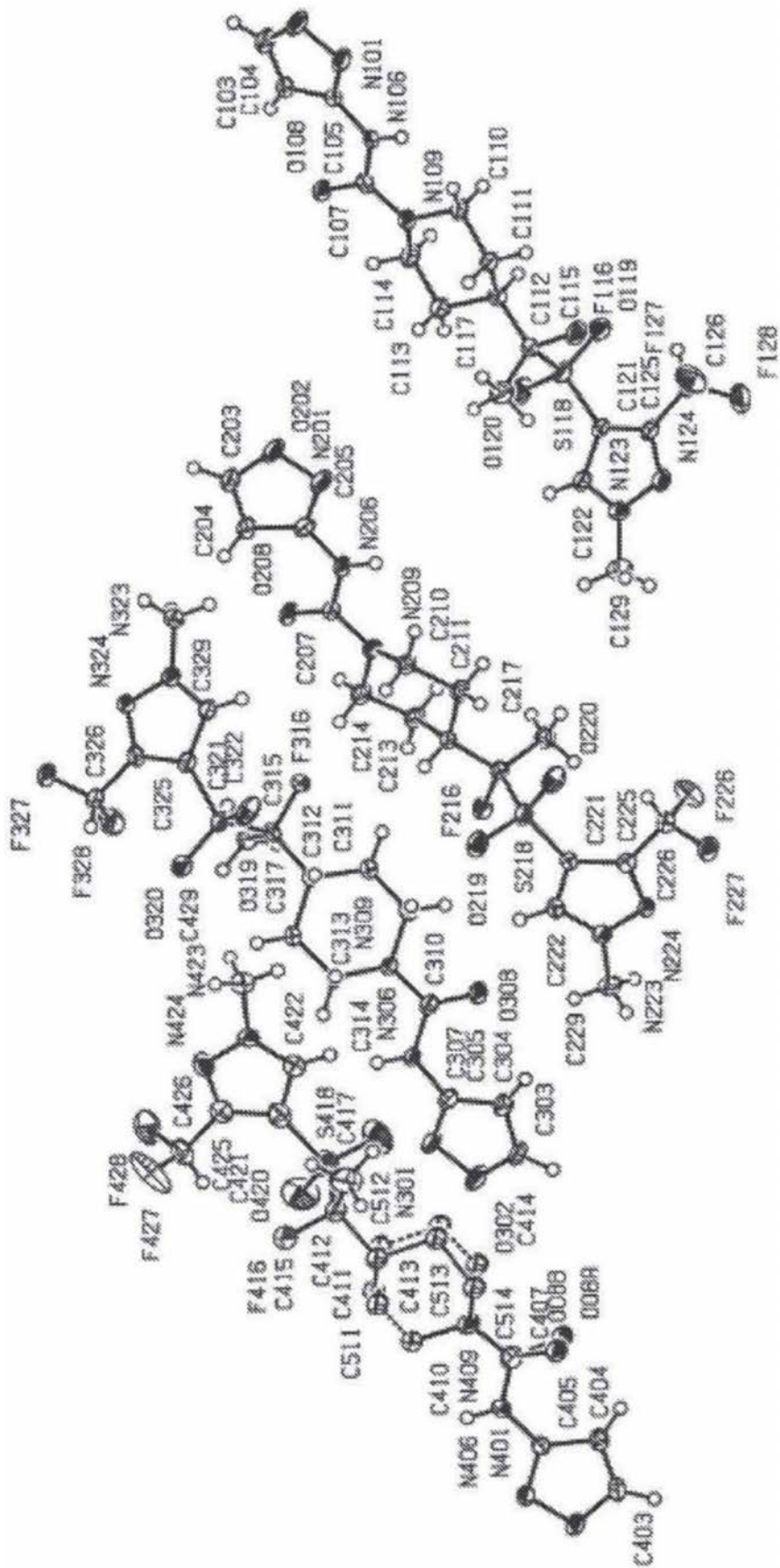


FIG.14

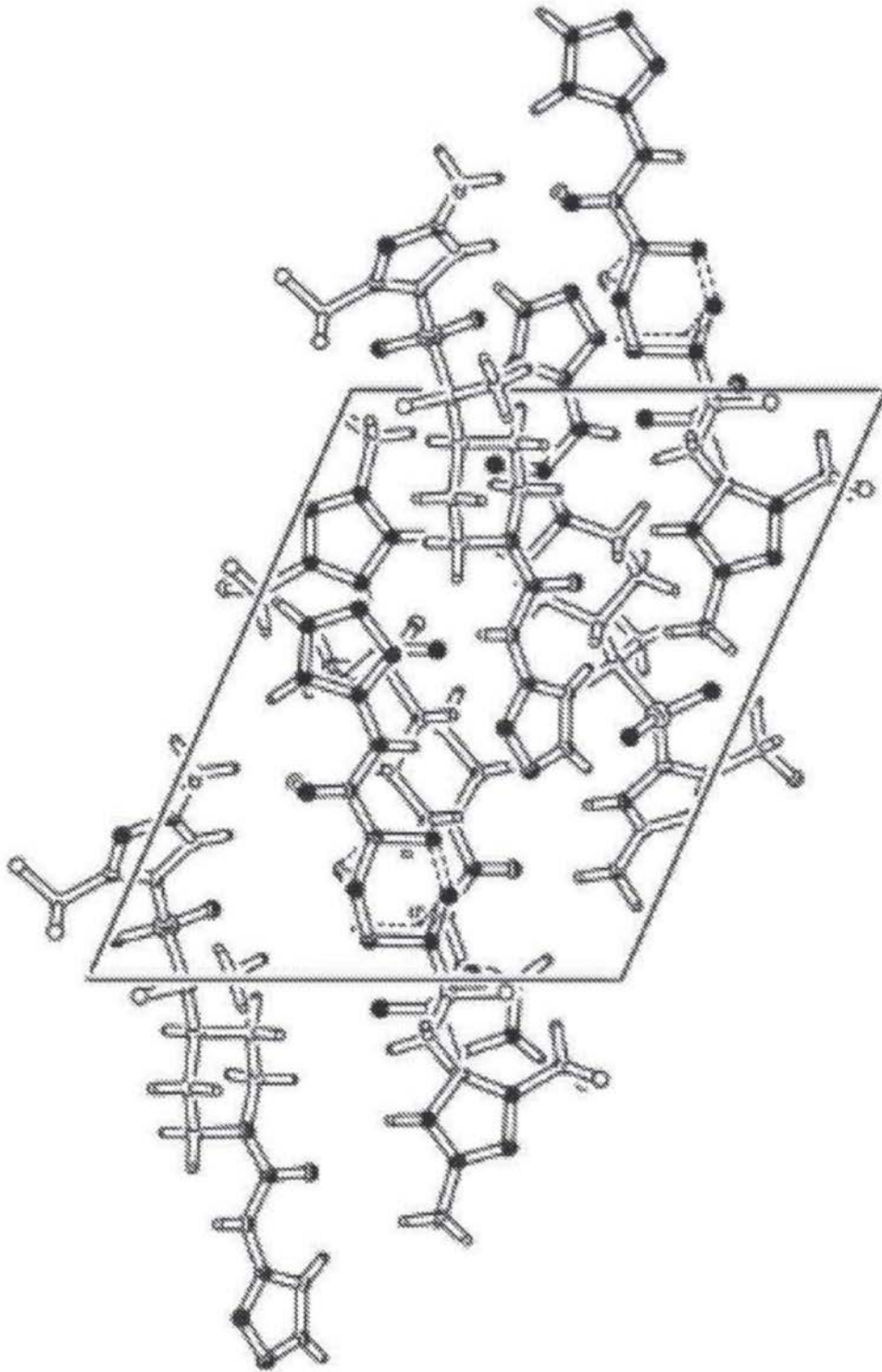


FIG.15

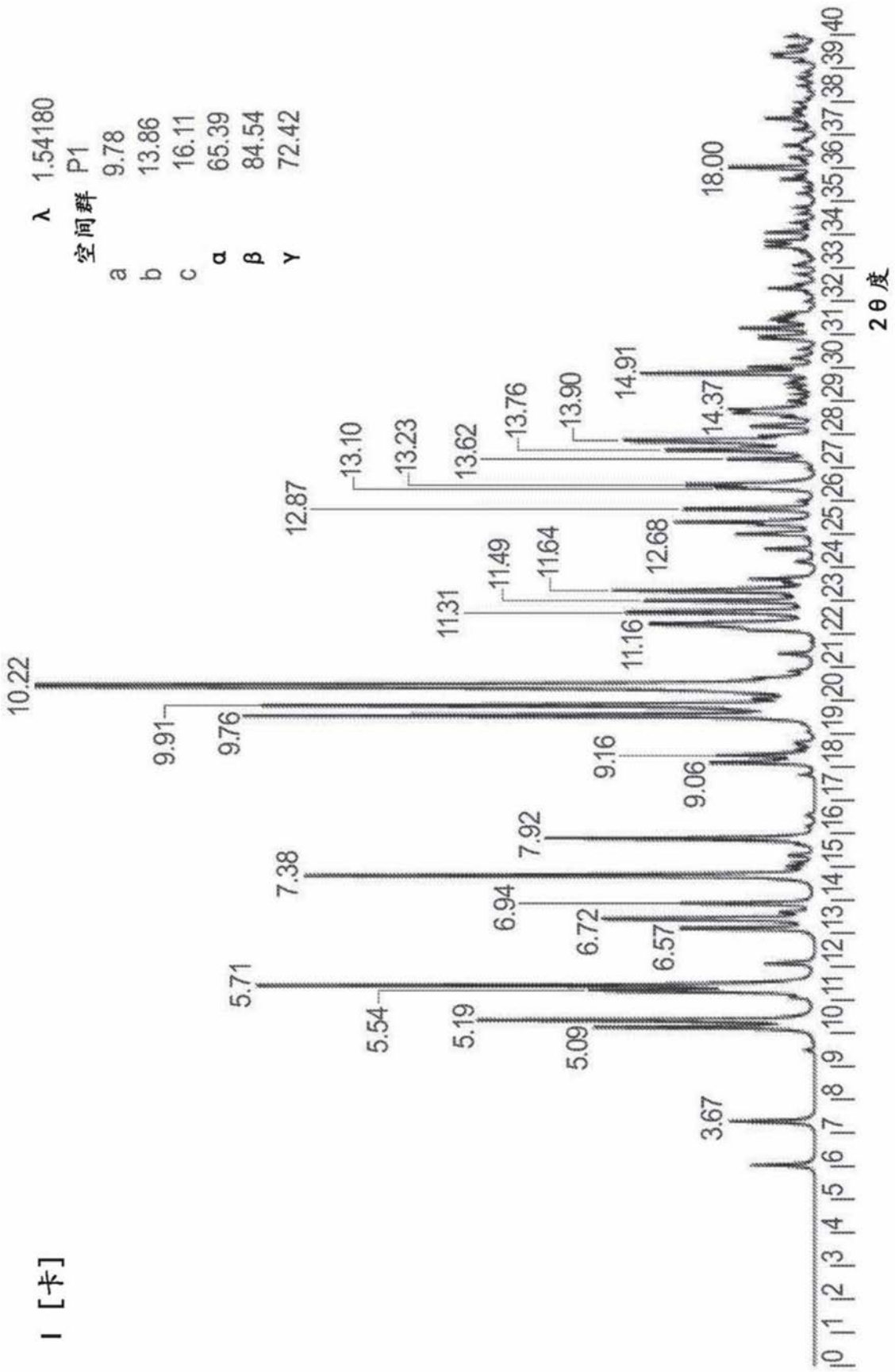


FIG.16